Aus der experimentellen medizinischen Forschung
des Hauptlaboratoriums der SCHERING AG Berlin
Direktor: Professor Dr. med. M. Kramer

VERÄNDERUNGEN AN LANGERHANS'SCHEN INSELN BEI DER NACHKOMMENSCHAFT VON ALLOXANDIABETISCHEN RATTEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rainer Kniebel
aus Haynau

1970

Aus der experimentellen medizinischen Forschung
des Hauptlaboratoriums der SCHERING AG Berlin
Direktor: Professor Dr. med. M. Kramer

VERÄNDERUNGEN AN LANGERHANS'SCHEN INSELN BEI DER NACHKOMMENSCHAFT VON ALLOXANDIABETISCHEN RATTEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rainer Kniebel

aus Haynau

Dekan:	Prof. Dr. med. Herbert Lax
Referent:	Prof. Dr. med. Martin Kramer
Korreferent:	Prof. Dr. med. Volker Becker

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 10.6.1970

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung 1
II. Material und Methode 6
III. Normale Anatomie und Histologie des Pankreas der Ratte 20
IV. Entwicklung der Langerhans'schen Inseln im Pankreas 24
V. Ergebnisse 27
VI. Diskussion 76
VII. Zusammenfassung 92
VIII. Literatur 94
IX. Danksagung und Lebenslauf 100

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546513_0014

I. Einleitung

Okamoto und Mitarbeitern war es bei Kaninchen (Okamoto et al., 1955, 1960, 1964; Denbo, 1955, Nakajima, 1956), Ratten (Okamoto et al., 1958, 1960, 1964; Taguchi, 1961; Mayama, 1958), Mäusen (Okamoto, 1960) und Meerschweinchen (Okamoto, 1964) gelungen, einen spontanen Diabetes mellitus zu erzeugen.

Er induzierte bei den Tieren einen Diabetes mellitus durch Alloxan - oder 5- (p-Hydroxyphenylazo)-8-hydroxychinolin-Injektionen. Bei Meerschweinchen gelang es ihm,einen Diabetes mellitus durch Hydrocortisongaben zu erzeugen. Er paarte die Tiere etwa einen Monat nach Ausbruch der Krankheit. Mit den Nachkommen wurde ebenso verfahren. Die Tiere der F_1 Generation wurden wiederum untereinander angepaart. In dieser Art wurden die Tiere weitergezüchtet, bis ein spontaner Diabetes mellitus in folgenden Generationen auftrat.

In den Versuchsreihen mit Wistar Ratten teilte Okamoto (1958, 1960, 1964) die Tiere in vier Gruppen ein.

Gruppe A : Männliche und weibliche Tiere wurden mit Alloxan behandelt.

Gruppe B : Nur die weiblichen Ratten wurden mit Alloxan behandelt.

Gruppe C : Nur die männlichen Ratten wurden mit Alloxan behandelt.

Gruppe D : Wie in Gruppe A wurden beide Elternteile mit Alloxan behandelt. Hier wurde jedoch zum Zeitpunkt der Alloxan-Injektion die Blutzufuhr zum Pankreas nach der Methode von TAII und Mitarbeitern (1955) unterbunden, so daß das Alloxan das Pankreas nicht erreichen konnte.

Diese Tiere wurden gepaart. Die Untersuchung der Langerhans'schen Inseln der Nachkommen ergab folgende Ergebnisse :

1) Bei den Nachkommen sind die B-Zellen der Inseln sowohl in Größe, wie in Anzahl vermindert, wenn sich die Samen - oder Eizellen während der letzten 23 oder 24 Tage in einer "diabetischen Umgebung" entwickelten. Die Anzahl der B-Zellen nimmt mit den Generationen ab, bis sich in der F_4 oder F_5 Generation bei diabetischen Eltern und in der F_7 Generation bei diabetischem Vater ein spontaner

Diabetes mellitus entwickelt.

Wurden jedoch Tiere der F_1 - F_4 Generation, die schon hypoplastische Veränderungen an den Langerhans'schen Inseln zeigten, nicht alloxandiabetisch gemacht und gepaart, so kam es in den folgenden Generationen wieder zu einer Normalisierung des Zellbildes der Inseln.

2) Beide Geschlechtszellen werden durch die abnorme "diabetische Umgebung" beeinflußt, besonders am ersten und am 14. Tag der letzten 23 Tage der Spermatogenese, bzw. der letzten 24 Tage der Oogenese.

3) Der Grad der Verminderung der B-Zellanzahl ist, wenn beide Elternteile diabetisch waren, ungefähr doppelt so hoch, als wenn nur ein Teil der Eltern diabetisch war.

4) Wenn diabetische Tiere mindestens 4 Tage vor der Anpaarung mit Insulin behandelt werden, können bei den Nachkommen keine Inselveränderungen beobachtet werden.

5) An den Zellen der Langerhans'schen Inseln der spontandiabetischen Tiere wurden in den ersten 10 Tagen nach Einsetzen des Diabetes mellitus eine hydropische Degeneration gefunden, danach wurden verschiedene Schädigungen, wie Atrophie, Kernpyknose, hydropische und vakuoläre Degeneration beobachtet.

Da in Gruppe D kein spontaner Diabetes mellitus in den F-Generationen auftrat, kann ein direkter Einfluß des Alloxans auf die Keimzellen als Ursache des Spontandiabetes ausgeschlossen werden. Die Entstehung des spontanen Diabetes ist demnach wahrscheinlich auf die diabetische Stoffwechsellage der Eltern zurückzuführen, wodurch die Keimzellen beeinflußt wurden.

Nach Taguchi (1961) muß die diabetische Stoffwechsellage für eine gewisse Mindestzeit bestehen. Ebenso dürfen die Eltern vor der Anpaarung nicht mit Insulin behandelt werden, denn bei den Nachkommen dieser Tiere treten dann keine hypoplastischen Veränderungen am Inselapparat auf.

Da diese Ergebnisse bisher nicht bestätigt werden konnten, entschlossen wir uns zur Reproduktion einer Versuchsreihe unter ähnlichen Bedingungen. Görgen (1967) untersuchte die blutchemischen Werte, wie

Glukose, Fettsäuren etc. Diese Arbeit befaßt sich mit den morphologischen Veränderungen an den Langerhans'schen Inseln.

II. Material und Methode

1) Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden, wie bei Okamotos Untersuchungen, gleichaltrige Wistar Ratten (Lieferant: Firma Brünger) verwendet.

Die Haltung der Tiere erfolgte unter konstanter Luftfeuchtigkeit und Temperatur. Sie wurden zu dritt im Käfig gehalten. Nachdem die Ratten alloxandiabetisch gemacht worden waren, wurde es erforderlich, sie zu zweit oder sogar einzeln zu halten, da meist eine stärkere Polyurie auftrat.

Die Tiere wurden in vier Gruppen eingeteilt. Eine Übersicht über die P - Generation ist in Tabelle 1 gegeben.

Gruppe A :

Beide Elternteile erhielten eine Alloxandosis (Fa. Merck) von je 60 mg/kg (A_1) bzw. 40 mg/kg (A_2) verabreicht. Die weiblichen und männlichen Nachkommen erhielten wieder jeweils die gleichen Dosen Alloxan.

Gruppe B :

Nur den weiblichen Tieren wurden je 60 mg/kg (B_1) bzw. 40 mg/kg (B_2) Alloxan verabreicht. Die weiblichen Nachkommen wurden entsprechend behandelt.
Die Rattenböcke, die zum Anpaaren verwendet wurden, waren nicht mit Alloxan vorbehandelt.

Gruppe C :

Gleiche Versuchsanordnung wie in Gruppe B, hier wurden jedoch nur die männlichen Tiere behandelt. Die Anpaarung fand mit nicht behandelten weiblichen Tieren statt.

Gruppe D :

Unbehandelte Kontrolltiere.

Gruppe	Alloxan Dosis (mg/kg)	Zahl der Versuchstiere ♂	♀
A_1	60 m und w	10	15
A_2	40 m und w	10	15
B_1	60 w	5	10
B_2	40 w	5	10
C_1	60 m	5	6
C_2	40 m	5	6

Tabelle 1 : Übersicht über die P - Generation
m = männlich; w = weiblich (alloxanbehandelt)

2) Futter

Die Versuchstiere wurden mit Latz - Futter und Altromin im Verhältnis 50 : 50 gefüttert. Zweimal in der Woche erhielten sie zusätzlich Mohrrüben und Salat. Die Jungen und Mütter in der Laktationsperiode erhielten darüber hinaus auch Haferflocken.

3) Alloxan Applikation

Etwa 100 Tage alten (Tiergewicht ca. 150 g) Tieren wurde entsprechend der Gruppenzugehörigkeit 60 mg/kg bzw. 40 mg/kg Alloxan einmalig appliziert. Zu diesem Zweck wurde den Tieren 24 Stunden vor der Injektion

das Futter entzogen. Die 1 %-ige Alloxanlösung (Fa. Merck) wurde auf einen pH-Wert von 4.5 eingestellt. Die Injektion erfolgte in die Schwanzvene.

In den ersten Wochen nach der Alloxanapplikation wurden die Tiere in ihrem Verhalten (Futter - und Wasserverbrauch und Wachstumstendenz) beobachtet und täglich auf Zuckerausscheidung im Harn untersucht.

4) Zuchtangaben

3 - 4 Wochen nach der Injektion des Alloxans wurden die Tiere gepaart. Zu drei ausgewachsenen Rattenweibchen wurde fünf Tage lang ein Rattenbock zugesetzt. Jeden Morgen erfolgte ein Vaginalabstrich mittels Watteträger. Ratten, bei denen Spermien nachgewiesen wurden, wurden separiert.

Man ging davon aus, möglichst nur Tiere mit Glykosurie zu verwenden. Waren aber nicht genügend Tiere mit Glykosurie vorhanden, wurden auch solche Tiere herangezogen, bei denen eine Schädigung durch das Alloxan wahrscheinlich war. Wir nahmen Tiere mit verminderter Wachstumstendenz und vermehrtem Wasserverbrauch.

Die Jungen wurden im Alter von 30 Tagen von den Muttertieren getrennt, vierzehntägig gewogen und der

Urin wurde mit Hilfe von Glukotest-Streifen untersucht.

5) Histologische Aufarbeitung und Untersuchung

Nach Tötung der Tiere wurden das Pankreas und bei einigen Tieren noch andere Organe sofort in Bouins Lösung fixiert. (1 Teil Eisessig, 5 Teile Formol und 15 Teile Pikrinsäure)

Die Schnitte des Pankreas wurden nach zwei Methoden gefärbt.

a) Gomori's (1950) Aldehydfuchsin Methode modifiziert mit B-Zellfärbung nach Gomori - Runge (1956).

Ergebnis:
A-Zellen = rötlich, B-Zellen = violett,
D-Zellen = grün, Muskelfasern = rot,
elast. Fasern = purpur, kollag. Fasern = grün.

b) B-Zellfärbung nach H.R. Scott (1952).

Ergebnis:
Es ähnelt dem der Färbung nach Gomori, das Gesamtbild ist jedoch stärker violett. Der exokrine Pankreasanteil ist hier ebenso dunkelviolett angefärbt. Bei Gomori ist dieser blass rötlich - beige gefärbt.

Die Schnittdicke der Pankreaspräparate betrug 3 µ.

Bei einem Teil der Versuchstiere und der Kontrolltiere (Tabelle 4 - 4 a) wurde außerdem eine qualitative Untersuchung folgender Organe vorgenommen:

Leber, Niere, Nebenniere, Gonaden

Leberfärbungen:

1) Hämatoxylin - Eosin
2) Sudan III
3) Glykogen (PAS)
4) Glykogen (BEST)

Nierenfärbungen:

1) Hämatoxylin - Eosin
2) Azan

Nebenniere und Gonaden sind nach der Hämatoxylin-Eosin-Methode gefärbt worden.

6) Ermittlung des Funktionsindex

Um den Grad der Inselschädigung quantitativ zu erfassen, ist man dazu übergegangen, die Relation von A- zu B-Zellen zu ermitteln. Nach Faller (1954) ist für die Beurteilung des Inselapparates das

Verhältnis von A- und B-Zellen viel wichtiger als die Abschätzung der Gesamtmasse des Inselgewebes. Als Maß hierfür wird der sogenannte Funktionsindex errechnet. Als Funktionsindex bezeichnet man den Quotienten aus der Anzahl der B-Zellen zu der der A-Zellen.

$$\text{Funktionsindex} = \frac{\text{Zahl der B-Zellen}}{\text{Zahl der A-Zellen}}$$

Bei Albinoratten hat Grobety (1947) 16.000 Inselzellen differenzierend ausgezählt. Er errechnete einen mittleren Funktionsindex von 3.76.

In 5 Pankreata normaler Ratten hatten Seeholzer (1953) und Faller (1954) die mittleren Funktionsindices ermittelt. Die Werte liegen zwischen 3.7 bis 4.2. Für ein und denselben Fall fanden sie eine Streuung des Index von 1 bis 8. Bei rund 30 % der ausgezählten Inseln fanden sie einen Index von 4. Die graphische Darstellung ergab etwa die Form einer Gauss'schen Verteilungskurve.

Hess (1946), der erstmalig den Begriff "Funktionsindex" benutzte, zählte pro Pankreas 20 Inseln aus. Aus allen ausgezählten Inseln eines Falles wurde dann der mittlere Funktionsindex berechnet.

Die eigene Auszählung wurde bei 320facher Vergrößerung mittels eines Okularnetzes an nach Gomori gefärbten Präparaten vorgenommen (s. Tabelle 2).

Kontrolltier 7148					
Insel	Nonius	Schnitt	B-Zellen	A-Zellen	Funktionsindex
1	1095 78	II	59	13	4.54
2	1090 85	II	16	4	4.00
3	1113 95	II	25	10	2.50
4	1120 100	II	134	42	3.19
5	1120 110	II	41	11	3.73
6	1255 250	I	26	8	3.08
7	1240 248	I	96	64	1.49
8	1208 80	I	12	3	4.00
9	1177 150	I	144	40	2.78
10	1181 159	I	76	17	4.46
11	1188 160	I	213	83	2.57
12	1150 135	I	31	17	1.83
13	1195 215	I	22	7	3.14
14	1201 220	I	25	5	5.00
15	991 190	I	18	5	3.60
16	951 131	II	40	11	3.64
17	982 165	II	31	7	4.43
18	977 154	II	126	41	3.07
19	975 235	II	36	13	2.77
20	970 149	II	17	4	4.30

Tabelle 2 : Auszählungsmuster für 20 Langerhans'sche Inseln eines Tieres zur Ermittlung des mittleren Funktionsindex.
Der mittlere Funktionsindex ist 3.41

$$\text{Funktionsindex} = \frac{\text{B - Zellen}}{\text{A - Zellen}}$$

7) Messungen zur Ermittlung des Volumen der Zellkerne

1903 formulierte Hertwig sein Gesetz von der Kern-Plasma-Relation. 1907 stellte Heidenhain fest, daß diese Relation konstant ist. Er wies nach, daß sowohl Kern wie Plasma in ihrem Wachstum einer Verdoppelungsregel folgen. Durch die variationsstatistische Erfassung der Kerngrößen hat Jacobi (1925) eine Bestätigung für die Richtigkeit der Heidenhain'schen Theorie erbracht. Die Kerngrößen eines Gewebes variieren nicht willkürlich, sondern bilden Klassen. Als Regelklasse bezeichnet man die Klasse, die die meisten Kerne umfaßt. Da die Gewebsentwicklung vielfach ihren sichtbaren Ausdruck in einer spezifischen Kerngröße findet, ist die Karyometrie eine bedeutende Ergänzung der quantitativen Histologie.

Die karyometrischen Messungen an ^{B}-Zellen zeigten bei Arnold (1951) und Faller (1954), daß die B-Zellkerne ein einziges Frequenzmaximum haben. Ihre Regelklasse liegt, je nachdem, ob sie mathematisch oder empirisch bestimmt wird, bei 81,9 μ^3 oder 88 μ^3. Die Kurve verläuft zunächst sehr flach, steigt dann steil zur Regelklasse an und fällt noch steiler ab. Nur wenige Kerne erreichen die Klasse K I.

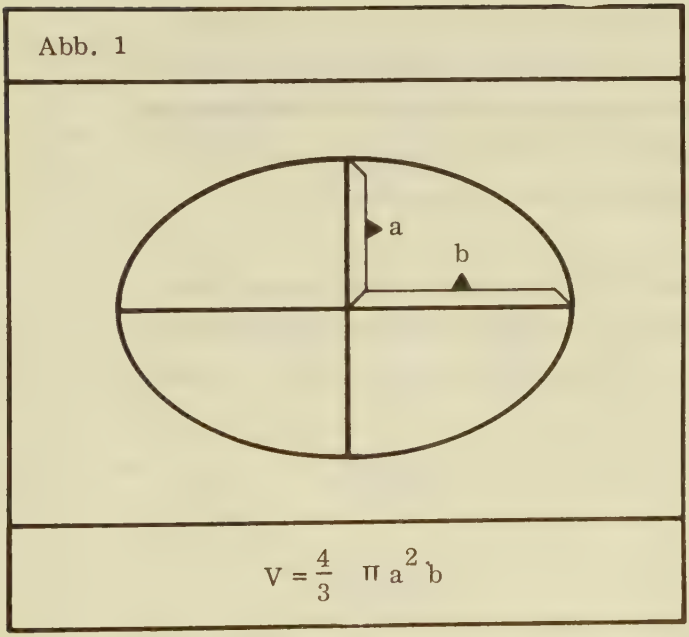
Jacobi (1925) gibt zwei Methoden der Kernmessung an, einmal mit Hilfe des Okularmikrometers, ein anderes mal mit dem Projektionszeichenapparat. Die zweite Methode hat den Vorteil, daß die Gefahr der mehrfachen Messung desselben Kerns ausgeschaltet ist, dagegen ist die erste Methode wegen ihrer größeren Genauigkeit vorzuziehen.

Für meine Messungen benutzte ich ein Okularschraubenmikrometer. Die Messungen wurden bei 320facher Vergrößerung vorgenommen. Die Eichung des Mikrometers erfolgte mit Hilfe eines Objektmikrometers.

Um Meßfehler möglichst zu vermeiden, wurden die Kerne im mittleren Bezirk des Gesichtsfeldes gemessen. Es wurden jeweils der längste und der kürzeste Durchmesser ermittelt. Der Fehler der wiederholten oder unterlassenen Ausmessung von Kernen wurde nach Möglichkeit durch jeweilige Situationszeichnungen vermieden.

Die Errechnung der Kernvolumina erfolgte nach der Formel:

Abb. 1



Man kann das Volumen so messen, da die Kerne in den meisten Fällen die Form eines Rotationsellipsoides haben. Bei diesen Messungen sind jedoch nicht alle Fehlerquellen auszuschalten, da die Kerne nicht immer die exakt geometrischen Gebilde sind, als die sie behandelt wurden. Anhand einer den Kerndiametern entsprechenden Volumentabelle wurden die Kernvolumina abgelesen.

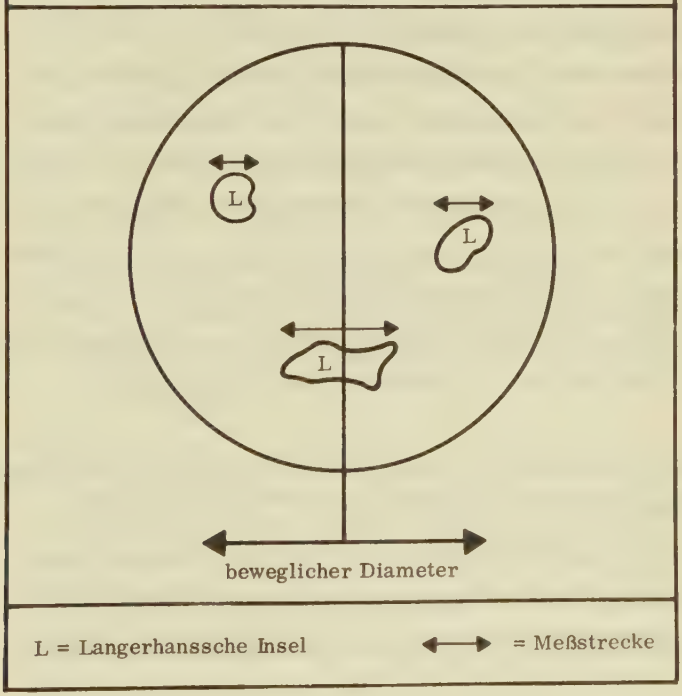
8) Messungen der Inselgröße

Um eventuelle Inselgrößenunterschiede bei den verschiedenen Versuchstiergruppen feststellen zu können, wurden jeweils 20 Inselquerschnitte pro Präparat gemessen. Aus den Ergebnissen wurde dann der mittlere Inselquerschnitt errechnet. Für die Messungen wurde wie bei den Zellkernmessungen das Okularschraubenmikrometer benutzt. Die Messungen wurden bei 128facher Vergrößerung durchgeführt. Die Eichung wurde wieder mit Hilfe des Objektmikrometers vorgenommen.

Die Inseln wurden in einer waagerechten Ebene ausgemessen, d.h. das Okularschraubenmikrometer war bei den Messungen in dieser Ebene fixiert. (Abb. 2.)

Man kann die Messungen wohl in dieser Art durchführen, denn die Mehrzahl der Inseln hat eine kreisähnliche bis ovale Form und die Lagerung im Pankreas ist willkürlich. Diese Art der Querschnittsmessung ergibt einen guten Mittelwert, der einen Vergleich zwischen den Querschnitten verschiedener Präparate erlaubt.

Abb. 2 Gesichtsfeld eines Okularschraubenmikrometers bei der Messung der Inseldurchmesser.



III. Normale Anatomie und Histologie des Pankreas der Ratte.

Die folgenden Ausführungen stützen sich vor allem auf die Arbeiten von Arnold (1951), Hughe (1956) und Wallraff (1963).

Das Pankreas der normalen Ratte besteht aus getrennten Lappen, die im losen Bindegewebe des Mesenteriums des Duodenums liegen und sich über die Hinterwand des Abdomens bis zum Hilus der Milz ausstrecken. Innerhalb eines jeden Lappens befindet sich eine variierende Anzahl von Langerhans'schen Inseln, die verschieden groß sein können. Im interlobären Bindegewebe sind Inseln selten anzutreffen, wenn man sie aber dort findet, sind sie meist sehr groß. Im Pankreasschwanz liegen mehr Inseln als im Pankreaskopf oder -körper, obwohl auch hier beträchtliche individuelle Unterschiede bestehen.

Die einzelne Insel kann aus wenigen Zellen, vielleicht nur aus einem Dutzend bestehen, aber sie kann auch viele hundert Zellen enthalten. Die kleinen Inseln und die, die im Lappenzentrum liegen, haben meist kugelige Form. Die größeren Inseln sind meist oval,

bisweilen auch etwas unregelmäßig in der Form. Die Inseln im interlobulären Bindegewebe haben eine längliche, häufig unregelmäßige Form. Man kann annehmen, daß sie längs des Bindegewebes einen "locus minoris resistentiae" gefunden haben und damit ein stärkeres bzw. leichteres Längenwachstum möglich war.

Eine konstante Relation zwischen Inseln und den Ausführungsgängen besteht nicht. Die Hauptmasse der Inseln - ausgenommen ganz kleiner Inseln, wo ein histologischer Schnitt oft nur die Peripherie einer Insel getroffen hat - besteht aus B - Zellen. Bei den größeren Pankreasinseln kann man zwei verschiedene Schichten unterscheiden:

1) Eine spongiös aufgebaute zentrale Zone, die aus B - Zellen besteht. Die epithelialen Zellstränge werden von sinusähnlichen Kapillaren durchsetzt.

2) Eine dünne, unvollständig kortikale Schicht, die aus A-Zellen besteht. Selten findet man A - Zellen im Innern der Inseln entlang von Kapillaren.

Es ist eine nur spärlich entwickelte bindegewebige Kapsel ausgeprägt, die die Inseln vom angrenzenden

acinären Gewebe trennt. In einem beliebigen Schnitt mag die Kapsel vollständig erscheinen, werden aber die Inseln an Hand von Serienschnitten genauer betrachtet, findet man bei den Inseln, die zentral oder subzentral im Lappen liegen, daß die Kapsel an einer oder mehreren Stellen unterbrochen ist. Inseln im interlobären oder interlobulären Bindegewebe können eine intakte Kapsel besitzen,aber sogar in diesen Fällen findet man häufig einen direkten Kontakt von acinären Zellen zur Insel ohne dazwischenliegendem Bindegewebe.

Ohne besondere Fixations - und Färbemethoden scheinen die Inseln aus gleichartigen Zellen aufgebaut zu sein. 1900 konnte Schulz erstmalig zwei verschiedene Zellarten unterscheiden. 1907 gelang es Lane und 1911 Bensley färberisch einwandfrei A - und B - Zellen zu unterscheiden. Mit den spezifischen Färbungen nach Gomori - Runge (1950, 1956), Scott (1952) etc. ist es heute leicht möglich, A - und B - Zellen zu differenzieren.

Nach der Färbung nach Gomori - Runge (1950, 1956) werden im Zytoplasma der B - Zellen grobe, violett - blaue Granula dargestellt. Die Zellkerne sind eher groß, kugelig bis ellipsoid. Chromatin ist spärlich

vorhanden. Meist sieht man zwei bis drei Nukleoli. In großen Inseln findet man beständig einige B - Zellen mit Pyknose, Vakuolisierung und anderen Zeichen des Zelltodes. Bei A - Zellen konnte ähnliches bisher nicht mit Sicherheit beobachtet werden.

Die A - Zellen zeigen ein Zytoplasma mit feinen eosinophilen Granula, die eine Tendenz zur Klumpung zeigen und so das Zytoplasma diffus eosinophil erscheinen lassen. Die Kerne sind kugelig bis ellipsoid und haben einen größeren Chromatingehalt als die der B - Zellen.

Außer den beschriebenen A - und B - Zellen kommt in gewissen Inseln noch ein dritter Zelltyp vor, der durch sein blasses und strukturloses Plasma auffällt. Faller (1949) hält diese Zellen identisch mit den "clear cells" von Bensley (1911) oder den D - Zellen von Bloom (1931).

IV. Entwicklung der Langerhans'schen Inseln im Pankreas.

Langerhans entdeckte 1869 die Inseln im Pankreas. Seitdem wurde häufig die Frage gestellt, ob die Inseln eine selbständige morphologische und physiologische Einheit sind, oder ob sie acino-insuläre oder insulo-acinäre Metamorphosen durchmachen können.

Die Untersuchungen verschiedener Autoren (s. Tabelle 3) ergaben Übereinstimmungen nur in einigen Punkten. Im Rahmen dieser Arbeit können nur einige der wichtigsten Untersuchungen referiert werden.

Alle Autoren stimmen überein, daß die Inseln aus dem Epithel der exkretorischen Gänge entstehen.

Laguesse (1895 - 96) und van Campenhout (1925) unterscheiden primäre und sekundäre Inseln. Nach Laguesse entstehen die primären Inseln aus soliden Zellsträngen der Pankreasanlage und dem Epithel der Pankreastubuli. Van Campenhout macht den engen Kontakt von Organsympathikus zu Pankreaszellen für die Bildung von primären Inseln verantwortlich. Er beobachtete, daß die Zellen, die mit dem Sympathikus in Kontakt kamen, trüb wurden. Er betrachtete diese

Zellen als Vorläufer der Inselzellen. Nach Meinung von Laguesse degenerieren die primären Inseln. Nach van Campenhout wandeln sie sich in Acini um. Die sekundären Inseln entstehen durch acino - insuläre Transformation. Laguesse hält diesen Schritt für reversibel. Er vertritt damit die Theorie des "Balancement".

Weichselbaum (1909) und Neubert (1927) beobachteten Inselaussprossungen nicht nur aus dem Gangepithel, sondern auch aus dem Acinusepithel. Ferner (1952) fand singuläre A-und B-Zellen in den Wänden der Drüsentubuli. Er erkannte sie als Ausgangspunkte für neue Inseln.

Pearce (1903), Weichselbaum (1909), Nakamura (1924) und Neubert (1927) halten eine acino-insuläre oder insulo-acinäre Transformation für nicht möglich. Ferner (1952) glaubt dagegen an eine A zu B Zelltransformation.

Küster (1904) betrachtete das Inselwachstum mit Beendigung der Schwangerschaft als abgeschlossen. Dagegen beobachteten die meisten Autoren (s. Tabelle 3) Inselneubildungen während des ganzen Lebens.

Tabelle 3 Literaturübersicht zur Inselentstehung und Neubildung

Autor (Jahr)	Species	Alter bzw. Grösse	Unterscheidungen zwischen primären und sekundären Inseln	Inselaussprossung aus dem Epithel		Acino-insuläre oder insulo acinäre Transformation	Inselneubildung nach der Geburt
				der Gänge	der Acini		
LAGUESSE (1895/96)	Schafsfeten	1 - 44 cm	+	+		+	+
PEARCE (1903)	Menschenfeten	47 -210 T		+		-	
KUESTER (1904)	Menschenfeten	9 - 32 W		+			-
HELLY (1905)	Meerschweinchenfeten			+			
WEICHSELBAUM (1909)	Menschenfeten	5 - 35 cm		+		-	+
MIRONESCU (1910)	Menschenfeten	4 - 32 W		+	+	+	+
SEYFARTH (1920)	Menschenfeten	3 - 35 W		+		+	+
NAKAMURA (1924)	Menschenfeten	9 - 36 W		+		-	+
VAN CAMPENHOUT (1925)	Schafsfeten	- 20 cm	+	+	+	+	
NEUBERT (1927)	Menschenfeten	3 - 5 M		+	+	-	+
FERNER (1952)	allgemein			+		(+)	+

(+) Ferner hält Transformation von A- zu B-Zellen für möglich.

\+ = ja

\- = nein

T = Tage

W = Wochen

M = Monate

V. Untersuchungsergebnisse.

1) Tiergruppen und Anamnese

Zur Untersuchung standen folgende Tiergruppen zur Verfügung:

Gruppe A: A_1F_4 Generation, vier weibliche und drei männliche Tiere.

A_1F_5 Generation, zwei weibliche und sieben männliche Tiere.

Gruppe B: B_2F_4 Generation, vier weibliche Tiere.

Gruppe C: C_1F_5 Generation, sieben weibliche und zwei männliche Tiere.

Gruppe D: Vierzehn weibliche Kontrolltiere.

Genauere Einzelheiten siehe Tabellen 4 und 4 a.

Tabelle 4 Übersicht über die zur Untersuchung gelangten Versuchstiere

Generation	Tier	Geschlecht	Alter in Monaten	Gewicht in g
A_1F_4	696	w	17	
	697	w	17	
	698	w	13	195
	699	w	17	227
	700	m	17	
	701	m	17	
	702	m	17	
A_1F_5	88	w	7	235
	89	w	7	305
	90	m	7	385
	91	m	7	675
	92	m	7	380
	93	m	7	380
	94	m	7	570
	95	m	7	350
	96	m	7	250
B_2F_4	545	w	20	277
	546	w	17	
	547	w	20	
	551	w	20	
C_1F_5	937	m	11	430
	938	m	11	460
	945	w	11	285
	946	w	11	290
	947	w	11	275
	948	w	11	290
	949	w	11	245
	950	w	11	260
	951	w	11	270

w = weiblich m = männlich

Tabelle 4 a Kontrolltiere

Tier	Geschlecht	Alter in Monaten	Gewicht in g
994	w	11	310
36	w	10	330
99	w	8	285
156	w	8	295
157	w	8	260
158	w	8	350
159	w	8	320
160	w	8	240
234	w	19	335
246	w	19	250
7148	w	17	
7149	w	17	
7150	w	17	
7151	w	17	

w = weiblich

Bei den Tieren der A_1F_4 - Generation (ausgenommen Tier 698), der B_2F_4-Generation (ausgenommen Tier 546) und den Kontrollen 7148 - 7151 wurden außer dem Pankreas folgende Organe untersucht: Leber, Niere, Nebenniere und Gonaden.

Das Tier 546 der B_2F_4 Generation wurde nicht getötet. Es verstarb an einem taubeneigroßen Thymustumor.

Gruppe A:

Die sieben Tiere der A_1F_4 - Generation stammen alle aus einem Wurf. Der Stammbaum (Abb. 3) zeigt, daß die Tiere aus einer Inzucht stammen. Alle Tiere hatten während der ersten 24 Tage post partum eine Glykosurie, die aber nach dieser Zeit wieder vollkommen verschwand. Glukosebelastungsproben (Abb. 4 und 5) am 19.6.1967 und am 3.8.1967 ergaben nach Görgen (1967) folgende Ergebnisse:

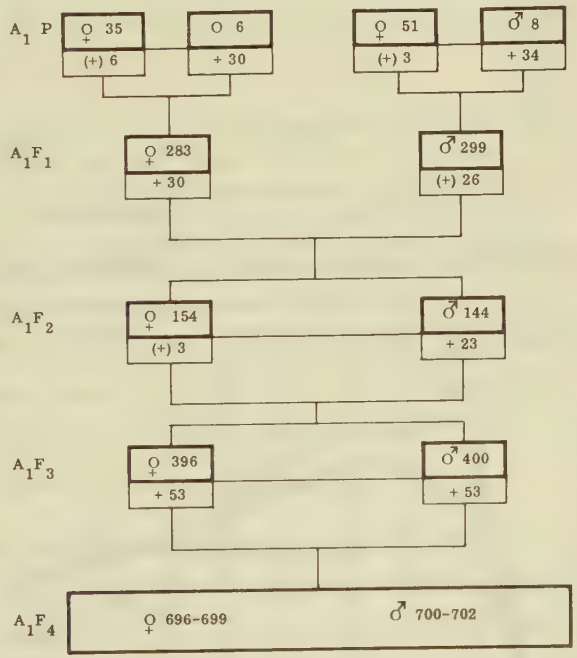
Bei der ersten Belastungsprobe ist die Kurve der Versuchsgruppe und die der Kontrolltiere etwa gleich und zeigt keinen groben Unterschied in der Glukosetoleranz. Ob die Kurve für Ratten normal ist, ist in Bezug auf den Abfall nicht zu sagen. Ältere Ratten haben eine schlechtere Toleranz als junge Tiere, d.h. die Insulinausschüttung auf Glukosereiz ist nicht so stark bei älteren Tieren.

Bei der zweiten Kurve ist der Anstieg nicht zu beurteilen. Es können Resorptionsfragen entscheidend sein. Nach der Kurve zu urteilen, ist die Glukosetoleranz bei den Versuchstieren etwas besser als bei den Kontrollen.

Es ist sehr schwierig, für Ratten allgemeingültige Diagramme aufzustellen, da Veränderungen mit dem Alter, Geschlecht und Stamm auftreten.

Aus dem Verschwinden der Glykosurie in den ersten Lebenswochen und den mehr oder weniger normal erscheinenden Glukosebelastungsproben läßt sich schließen, daß eine anfangs bestehende Dysregulation des Zuckerstoffwechsels sich zu Gunsten einer normalen Stoffwechsellage geändert hat.

Abb. 3 Stammbaum der Spontanzuckertiere der A_1F_4 Generation.



Sämtliche Tiere der P, F_1, F_2 und F_3 Generation waren alloxandiabetisch. Die im unteren Teil der Kästen stehenden Zahlen geben an, über wieviel Tage die Glykosurie nachweisbar war.

\+ Glykosurie bei Anpaarung positiv (+) Glykosurie vor Anpaarung positiv

Abb. 4 Blutzuckerkurven nach p. o. Glukosebelastung (250 mg/kg).

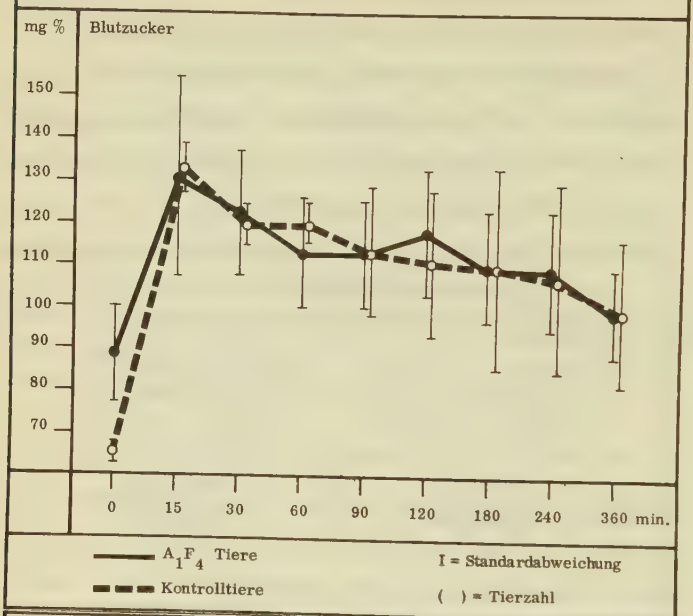
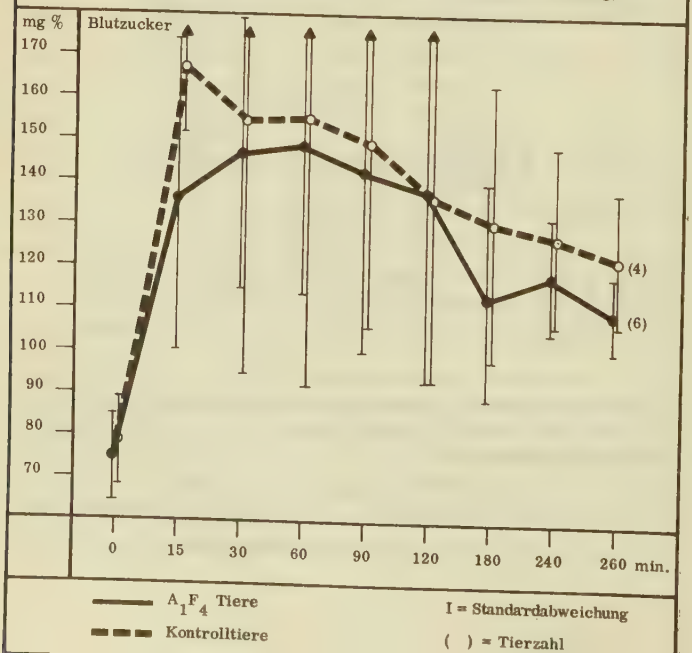


Abb. 5 Blutzuckerkurven nach p. o. Glukosebelastung (500 mg/kg).



In der A_1F_5 - Generation war es durch einen Registrationsfehler nicht möglich, einen Stammbaum aufzustellen. Es war damit auch nicht möglich festzustellen, ob und wie lange die Tiere vor der Anpaarung alloxan - diabetisch waren. Erwähnenswert ist, daß das Gewicht bei zwei männlichen Tieren sehr hoch war. Die Tiere 91 und 94 wogen 675 g und 570 g. Die Gewichte der übrigen männlichen Tiere der Gruppe lagen zwischen 250 g und 310 g. Bei keinem der Tiere wurde post partum eine Glykosurie beobachtet.

Gruppe B:

Die vier Tiere dieser Gruppe stammen aus einem Wurf. Der Stammbaum (Abb. 6) zeigt, daß man bei der Mutter in der F_2 - Generation eine Glykosurie nicht mit Sicherheit nachweisen konnte. Dem Verhalten des Tieres nach (Polydipsie), mußte angenommen werden, daß eine diabetische Stoffwechsellage nach der Alloxanapplikation vorhanden war.

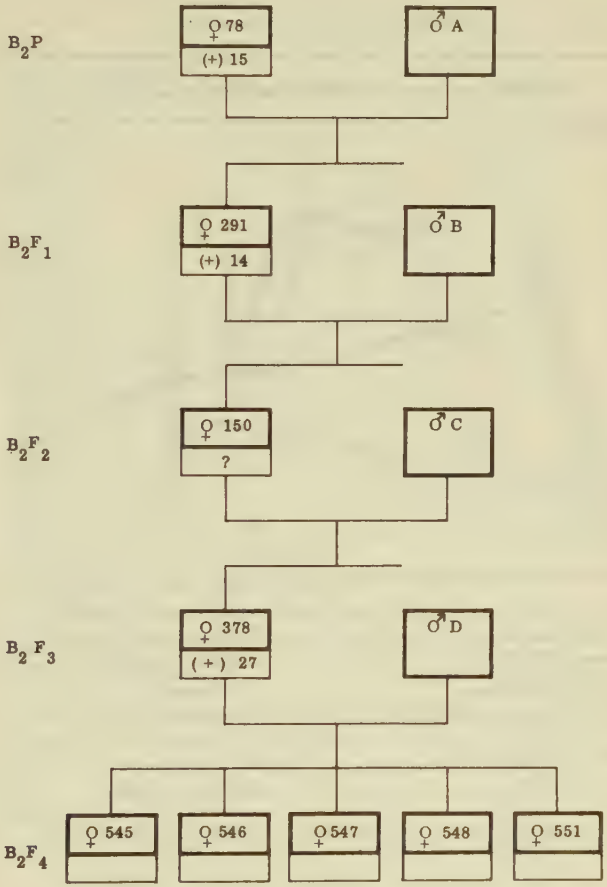
Eine anfangs bestehende Glykosurie bei den vier Tieren der Gruppe konnte nach der fünften Woche post partum nicht mehr beobachtet werden. Glukosebelastungsproben (Abb. 7 und 8) am 19.6.1967 und 3.8.1967 ergaben an beiden Tagen eine signifikant schlechtere Kurve bei den Versuchstieren als bei den Kontrolltieren.

Am 19.6.1967 stieg der Blutzuckerspiegel bis zur 30. Minute steil an, verharrte bis zur 120. Minute auf etwa dem gleichen Niveau, um sich dann bei der 180. Minute dem der Kontrolltiere anzupassen. Am 3.8.1967 stieg der Blutzuckerspiegel bis zur 90. Minute an, danach fiel er bis zur 180. Minute, wo er das Niveau der Kontrolltiere erreichte. Aus diesen Kurven ist ersichtlich, daß die Tiere zu diesen Zeitpunkten noch in einer diabetischen Stoffwechsellage waren.

Gruppe C:

In der C_1F_5 - Generation konnte kein Stammbaum aufgestellt werden. Spezifische Blutuntersuchungen wurden nicht unternommen. Bei keinem der Tiere wurde post partum eine Glykosurie beobachtet.

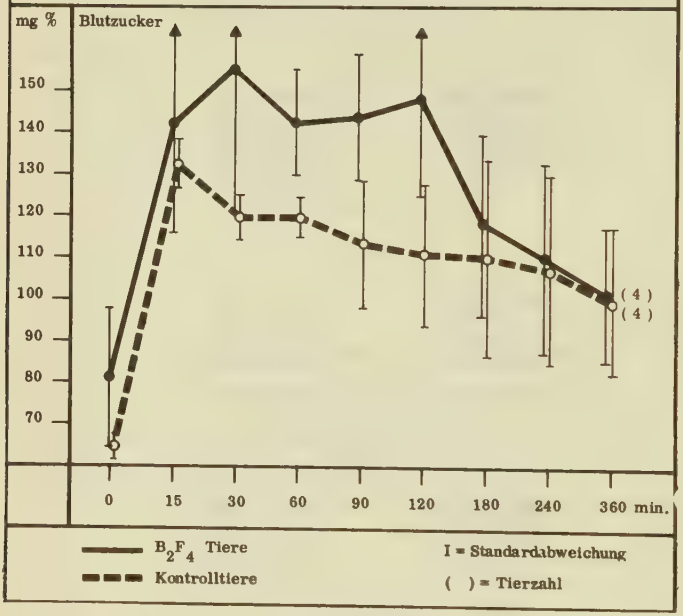
Abb. 6 Stammbaum der Spontanzuckertiere der B_2F_4 Generation.



Die weiblichen Tiere der P, F_1, F_2 und F_3 Generation waren alloxandiabetisch. Die männlichen Tiere waren unbehandelt. Die im unteren Teil der Kästen stehenden Zahlen geben an, über wieviel Tage die Glykosurie nachweisbar war.

\+ Glykosurie bei Anpaarung positiv (+) Glykosurie vor Anpaarung positiv

Abb. 7 Blutzuckerkurven nach p. o. Glukosebelastung (250 mg/kg).



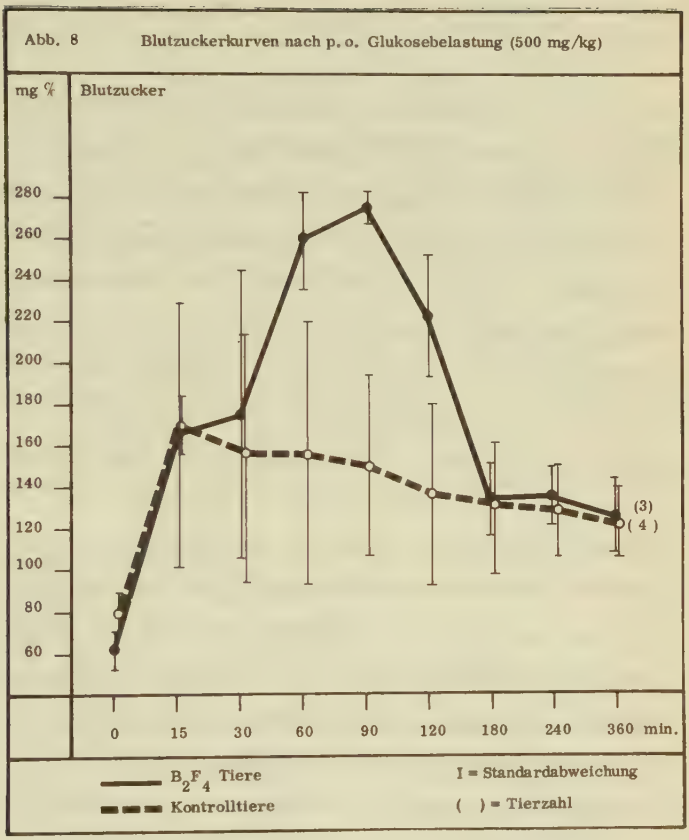


Abb. 8 Blutzuckerkurven nach p. o. Glukosebelastung (500 mg/kg)
mg %
Blutzucker
280
260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
(3)
(4)
0
15
30
60
90
120
180
240
360 min.
B2F4 Tiere
Kontrolltiere
I = Standardabweichung
( ) = Tierzahl

2) Qualitative Untersuchung der Inseln

Gruppe A:

A_1F_4 - Generation, Tier 696.

Bei der histologischen Untersuchung des Pankreas zeigt die Übersichtsvergrößerung viele Inseln in allen Größenordnungen. Die kleinsten Inseln bestehen aus nur wenigen Zellen. Die größten Inseln sind mächtige, langgestreckte Areale, die offensichtlich durch Zusammenwachsen verschiedener kleinerer Inseln entstanden sind. Laguesse (1895) nennt diese großen Inseln "inlots composes". Die Inseln (Abb. 9) haben eine glatte Inselbegrenzung und sind in der Form vorwiegend rund bis oval. Die großen und mittelgroßen Inseln liegen in unmittelbarer Nähe der exkretorischen Ausführungsgänge. Sie liegen entweder nur durch Bindegewebe getrennt direkt am Gang oder sind von ihm nur ein bis zwei Acinusbreiten entfernt. Hingegen liegen die kleinsten Inseln, die oft nur aus wenigen Zellen bestehen, meist mitten im acinären Pankreasanteil, ohne das ein Ausführungsgang in unmittelbarer Nähe ist. Es mag sich hier um Spitzen von Inseln handeln, die durch Schnitt von ihrem Hauptteil getrennt worden sind. Man kann im allgemeinen aber sagen, daß die Inseln in enger Beziehung zu den exkretorischen Ausführungsgängen stehen.

Einige Inseln haben relativ dicke aber unterbrochene A-Zellmäntel (Abb. 10) und mehrere zeigen das relativ seltene Bild von Ausführungsgängen, die im Zentrum der Inseln liegen.

An anderer Stelle kann man im Bindegewebe eines Ganges einen Zellkomplex beobachten, in dem Zellen mit B-Granulierung und solche mit Zymogengranula dicht nebeneinander liegen. Dieser Komplex hat der Form nach die Morphologie eines Acinus.

Ein von Bindegewebe umgebener und durchzogener Zellkomplex zeigt eine Vielzahl von noch undifferenzierten Zellen. Einige Zellen haben B - andere A - Granula und wieder andere sind vollkommen ungefärbt.

Alle hier gezeigten Abbildungen sind nach der modifizierten Gomori - Runge Methode (1950,1956) gefärbt. Ausnahmen sind die Abb. 13 + 14, die nach Scott (1952) gefärbt sind.

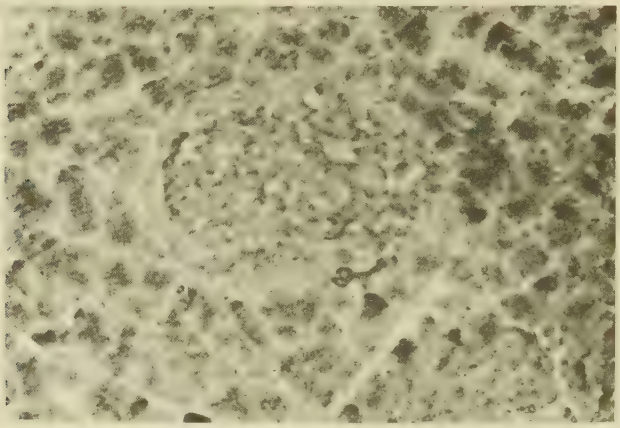


Abb. 9 Normalgeformte, mittelgroße Langerhanssche Insel. (Vergr. 140fach)

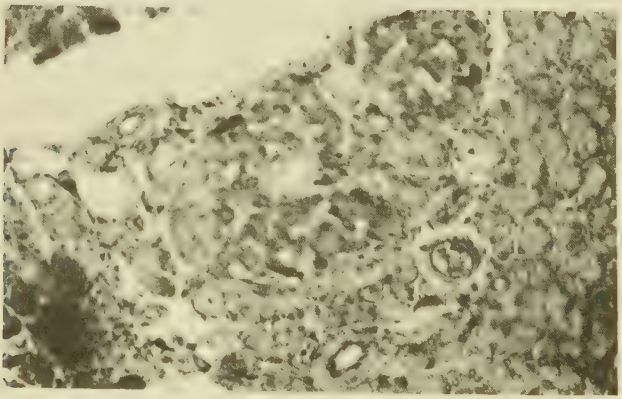


Abb. 10 Insel eines Versuchstieres mit vorübergehender Glykosurie, aber ohne stärkere Inselveränderungen. Relativ dicker unterbrochener A- Zellmantel und Ausführungsgänge im Zentrum. Gehäuft Gänge und Gefäße in der Peripherie. (Vergr. 140fach)

Die Granulierung der B - Zellen ist gegenüber den Kontrollen nicht verändert. Zellatrophie und Kernpyknose bzw. hydropische Degeneration wurden im allgemeinen nur vereinzelt beobachtet, traten jedoch im gleichen Maße bei den Kontrollen auf.

Im exokrinen Pankreasanteil ist ein Läppchen stark mit Ausführungsgängen durchwuchert. In den Acini sind Fettvakuolen zu beobachten. Es handelt sich wahrscheinlich um eine fettige Degeneration. In diesem Gebiet finden sich einige B - Zellen.

Es überwog bei diesem Tier die Zahl der normal erscheinenden Inseln.

Tier 697, 698, 699.

Bei allen drei Tieren finden wir reichlich Inseln in allen Größen. Die Mehrzahl der Inseln ist regelmäßig in Form und Aufbau. Sie stehen wie bei Tier 696 in enger Verbindung zu den exkretorischen Ausführungsgängen. Die Inseln haben eine äußerst dünne Bindegewebskapsel, die sie gegen die Acini oder Gänge abgrenzt, an einigen Stellen ist die Kapsel jedoch unterbrochen, hier liegen Inselzellen direkt neben Acinuszellen. Bei zwei Tieren findet man je eine große Insel, die aus mehreren mittelgroßen Inseln entstanden ist.

Die B - Granulierung unterscheidet sich bei allen Tieren nicht von der der Kontrollen. Es gibt keinerlei Anzeichen für degenerative Veränderungen.

Bei Tier 697 besteht eine Insel fast nur aus A-Zellen mit wenigen dazwischengestreuten B - Zellen. Es handelt sich hier um einen zentralen Schnitt durch die Insel, nicht um einen Schnitt durch den peripheren A-Zellmanten, bei dem eine solche Topik häufig ist.

Bei Tier 698 ist ein großer Ausführungsgang mit eigenem Drüsenapparat im Schnitt getroffen.

An einigen Stellen findet man bei Tier 699 unregelmäßig geformte, längliche Inseln, die wiederum das relativ seltene Bild zeigen, daß exkretorische Gänge im Zentrum der Inseln liegen. An diesen Stellen findet man reichlich interlobuläres Bindegewebe und kleine Ausführungsgänge. Die Kerne des Bindegewebes sind vergrößert, was auf vermehrte Aktivität schließen läßt. Die Relation A/B-Zellen ist eindeutig zu Gunsten der B - Zellen verschoben. Das reichlich vorhandene Bindegewebe geht von den Gängen, Gefäßen und den Bindegewebskapseln der Inseln aus.

Tier 700, 701, 702.

Schon die Übersichtsvergrößerung zeigt, daß nur wenige Inseln vorhanden sind, die der Norm entsprechen. Die wenigen Inseln mit normal runder oder ovaler Form sind meist sehr klein. Das restliche Inselgewebe besteht aus A - und B-Zellhaufen, die man eigentlich nicht mehr Inseln nennen kann. Von hier an werden sie als Inselkomplexe bezeichnet, denn sie haben nicht mehr die oval - runde Form, sie sind teilweise weit zerstreute, unregelmäßig gegen das Acinusgewebe abgegrenzte bizarr geformte Zellhaufen. Diese Zellhaufen bestehen meist aus kleinen,kreisförmig angelegten Gruppen von Inselzellen, die voneinander durch relativ dicke Bindegewebsstränge, exokrine Ausführungsgänge in großer Anzahl und acinären Pankreasanteilen getrennt sind.

Die Inselkomplexe haben einen Durchmesser von wenigen µ bis mehreren hundert µ.

Die Abbildungen 11 - 14 zeigen Inselkomplexe, die aus vielen kreisförmigen, weitgestreuten Inselzellen bestehen. Auffällig ist, daß in diesen Komplexen die Relation A/B - Zellen eindeutig zu Gunsten der B - Zellen verschoben ist. Die Granulierung der B - Zellen ist sowohl in den Komplexen als auch in den regulär geformten Inseln gegenüber den Kontrollen nicht verändert.

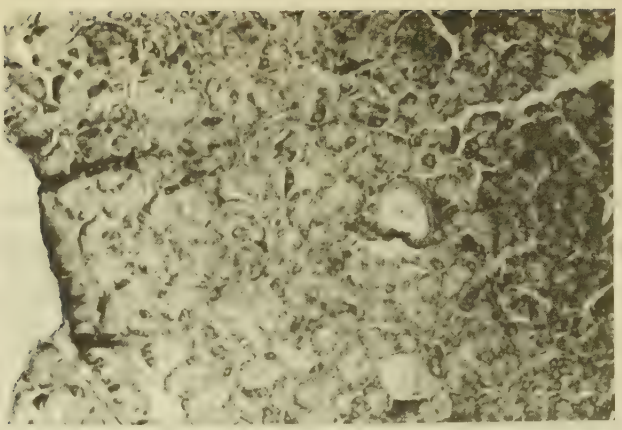


Abb. 11 Weitgestreute Inselkomplexe bei einem Versuchstier mit Glykosurie. (Vergr. 140fach)

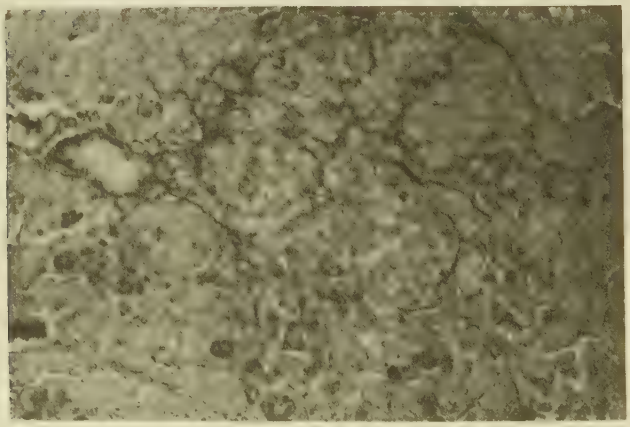


Abb. 12 Weitgestreute Inselkomplexe bei einem Versuchstier ohne Glykosurie (Vergr. 140fach)

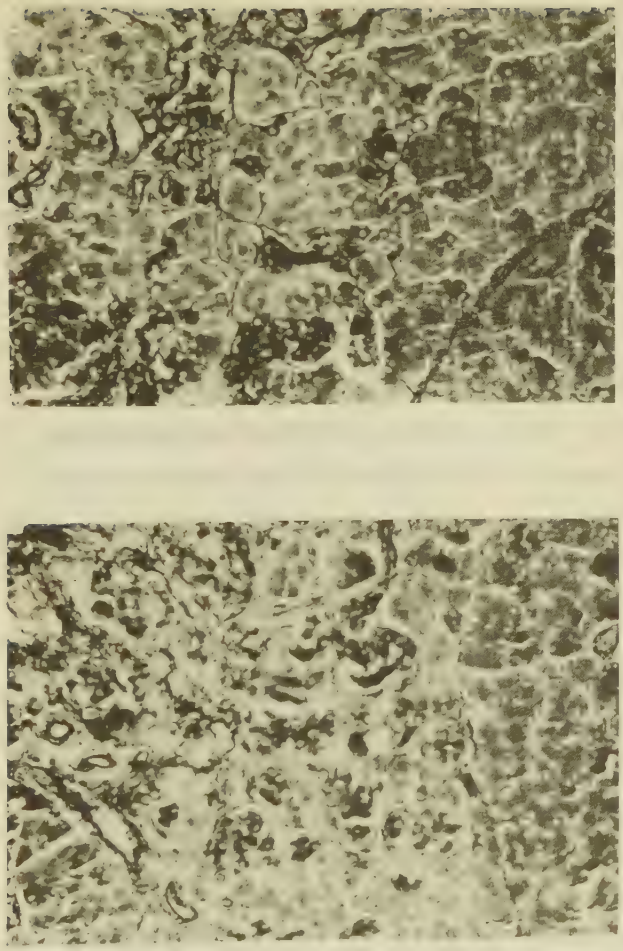


Abb. 13 + 14 Inselkomplexe bei Versuchstieren mit Glykos - urie. Scott Färbung (1952) (Vergr. 140fach)

Hyalisation oder sonstige stärkere degenerative Veränderungen wie Zellatrophie oder Kernpyknose konnte nur wenig beobachtet werden, obwohl es bei manchen Inselkomplexen, wie die Abb. 15 und 16 zeigen, recht schwierig ist, die Zugehörigkeit der verschiedenen Zell- und Zellkerntypen zu einer Gewebeart festzustellen. Man erkennt hier normal geformte exokrine Acini, Acinuszellen, die B - Granula sowie Zymogengranula enthalten, starke Bindegewebszüge mit großen Kernen der Bindegewebszellen und exkretorische Ausführungsgänge, deren Epithelzellen besondern große Kerne enthalten. In der Mitte der Abbildung sind neugebildete B - Zellhaufen erkennbar.

Die starken Gewebestränge zwischen den Acini und den Inselzellen bestehen teils aus straffem, teils aus lockerem zellreichen Bindegewebe. Die Kerne sind relativ groß, was auf eine vermehrte Aktivität schließen läßt. Die Bindegewebestränge stehen in Verbindung mit dem Stroma der Ausführungsgänge, der Gefäße und der Inselkapseln. Es stellt sich hier die Frage, ob das Bindegewebe selbst gewuchert ist, oder ob es sich um das Reststroma eines zu früheren Zeiten atrophierten Gewebes handelt.

In den Inselkomplexen sind vermehrt exokrine Gänge zu finden. Die Zellkerne der Gangepithelien erscheinen vergrößert. Man kann vermuten, daß es sich hier um

Gangwucherungen handelt. An einigen Stellen finden sich gehäuft eng zusammengelagerte Epithelzellen der exokrinen Gänge, die sich aus ihrem normalen Zellverband abgesondert haben. Die Gänge, aus denen solche Zellgruppen ausgesproßt sind, können der Form nach zu urteilen nicht mehr funktionsfähig sein. In diesem Gewirr von Gängen und Bindegewebe findet man häufig vereinzelte Zellen mit B - Granula.

An vielen Stellen findet man Acinuszellen, die sowohl Zymogengranula als auch B - Granula enthalten.
(Abb. 18, 19, 20, 21).
Häufig haben neugeformte B - Zellgruppen die typische Form des primären Zellverbandes eines Acinus (Abb. 17). Man findet ebenso vereinzelte B - Zellen, deren Zellgrenzen scharf abgrenzbar sind, im Zellverband von Acini. A - Zellen sind selten zu finden, vereinzelt kann man sie an der Peripherie der B - Zellgruppen oder freiliegend im Bindegewebe finden.

In der A_1F_5-Generation finden sich Inselveränderungen bei den zwei Tieren, die ein besonders hohes Gewicht aufwiesen. Bei Tier 91 sind hauptsächlich Inselkomplexe und nur wenig normal erscheinende Inseln zu beobachten. Tier 94 hat dagegen nur wenige Inselkomplexe und vorwiegend normale Inseln. Die restlichen Tiere der

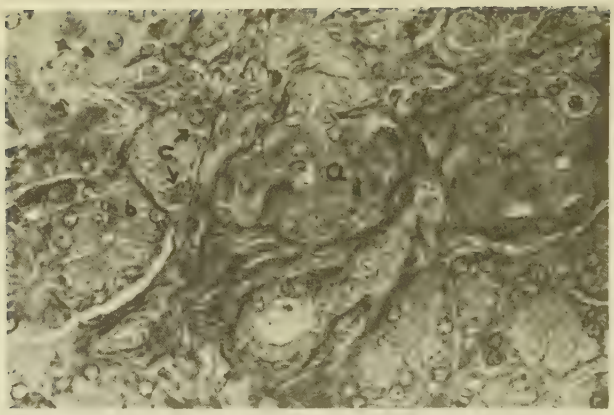


Abb. 15 a) Neugeformte B - Zellgruppen mit Aussprossungen, die mit den Gängen assoziiert sind. b) Zellen mit Zymogen - und B - Granula. c) Mögliche B - Zellausknospungen aus acinärem Gewebe. (Vergr. 560fach)

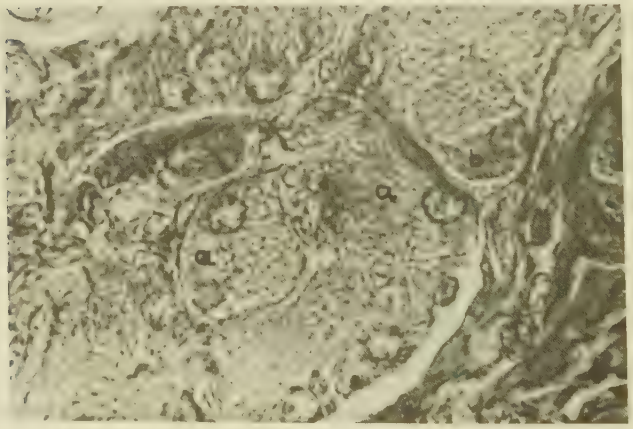


Abb. 16 Ausschnittsvergrößerung aus Abb. 15
a) Zellen mit Zymogen - und B - Granula.
b) Mögliche B - Zellausknospung aus acinärem Epithel. (Vergr. 1400fach)

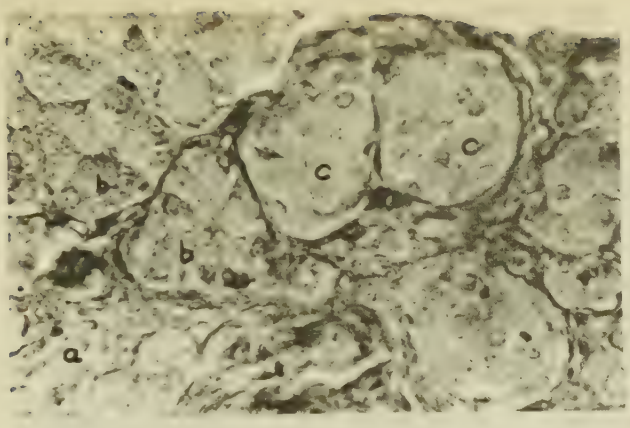


Abb. 17 a) Gewucherte Gänge. b) Normal granulierter Acinus.
c) Schwach mit B - Granula gefüllter Acinus.
(Vergr. 560fach)

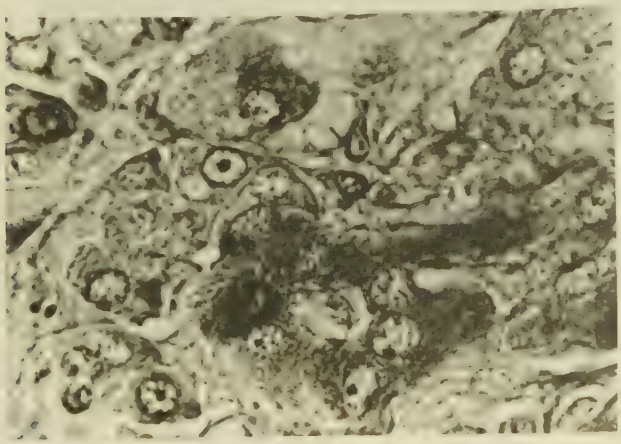


Abb. 18 Acinuszellen, die noch in ihrem normalen Zellver -
band stehen, zeigen B- Granulierung. (Vergr. 1400fach)

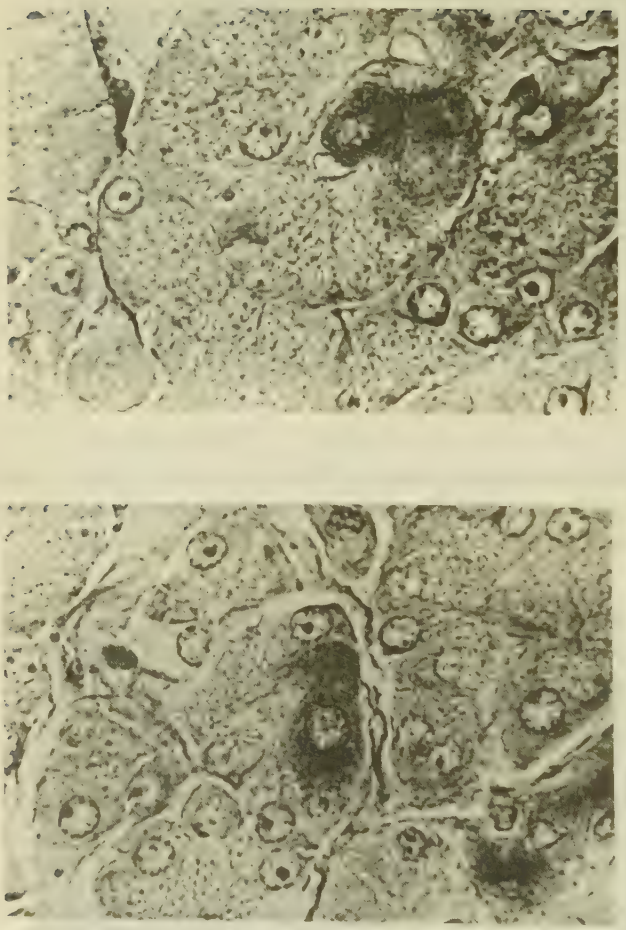


Abb. 19 + 20 Acinuszellen mit Zymogen - und B - Granula.
(Vergr. 1400fach)

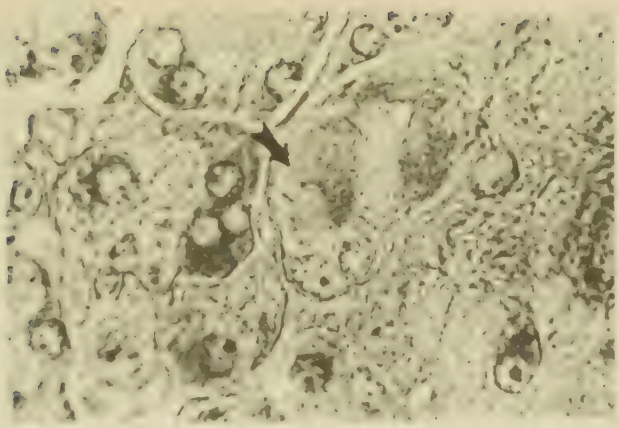


Abb. 21 Acinus in Umwandlung begriffen. Acinuszellen gefüllt mit B - Granula (Vergr. 1400fach)

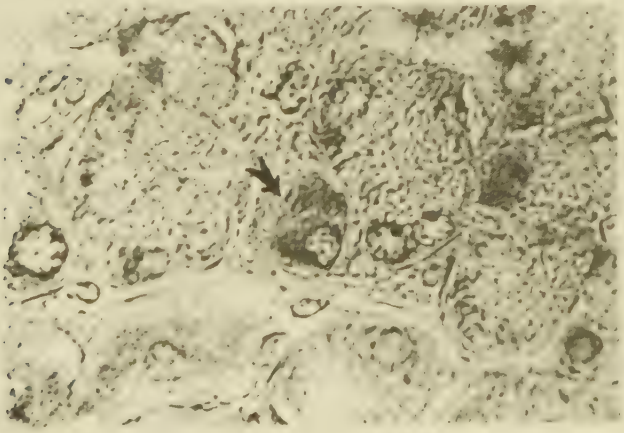


Abb.22 Mögliche B - Zellausknospung aus dem Acinusepithel. (Vergr. 1400fach)

Gruppe zeigen keine Inselveränderungen.

Gruppe B:

Die Inseluntersuchungen zeigen bei einem Tier keinerlei Veränderungen. Bei einem zweiten Tier wurden vorwiegend normal erscheinende Inseln gefunden. Ganz vereinzelt wurden bindegewebig durchwucherte Insel beobachtet, die an Inselkomplexe erinnern. Bei den anderen zwei Tieren waren vorwiegend Inselkomplexe und sehr wenig normal erscheinende Inseln zu finden.

Gruppe C:

In dieser Gruppe haben nur zwei Tiere Inselveränderungen. Bei den Tieren 945 und 947 sind nur wenige Inselkomplexe zu beobachten, die Hauptmasse des Inselgewebes ist normal. Beide Tiere sind weiblich und unterscheiden sich im Gewicht nicht von den anderen Tieren dieser Gruppe.

Die Inselveränderungen bei den Tieren der A_1F_5, B_2F_4 und der C_1F_5-Generation entsprechen denen der Tiere 700 - 702 (A_1F_4).

3) Berechnung der Funktionsindices.

Um einen Vergleichsstandard zu erhalten, wurde bei der Berechnung der Funktionsindices so vorgegangen, daß zunächst die Relation von A : B - Zellen bei den Kontrolltieren ermittelt wurde. Anschließend wurden die Funktionsindices der Tiere errechnet, bei denen qualitative Veränderungen der Langerhans'schen Inseln beobachtet wurden.

Da bei nur wenigen Tieren der A_1F_5 - und der C_1F_5 - Generation Inselveränderungen auftraten, wurden aus beiden Gruppen je zwei Tiere mit histologisch normal erscheinenden Inseln ausgesucht, um festzustellen, ob ein von der Norm abweichender Funktionsindex vorhanden ist.

Bei einer Kontrolltiergruppe und bei Versuchstieren, die nur normal erscheinende Inseln hatten, wurden je 20 Inseln, bei einer zweiten Kontrollgruppe je 10 Inseln ausgewertet. Bei den Tieren, die sowohl normal erscheinende, wie auch veränderte Inseln hatten, wurden 10 normale Inseln und 5 - 10 Inselkomplexe ausgewertet.

Bei den Tieren, die fast nur veränderte Inseln zeigten, wurden nur 5 Inseln ausgezählt, denn es zeigte sich häufig, daß überhaupt keine A - Zellen

vorhanden waren und so kein Funktionsindex gebildet werden konnte. Die Anzahl der auszählbaren Inselkomplexe war außerdem ziemlich gering.

Tabelle 5 gibt die ermittelten mittleren Funktionsindices der Kontrolltiergruppen. Die Mittelwerte der Kontrollgruppen 1 und 2 sind 3,24 und 3,37. Betrachten wir die Ergebnisse beider Gruppen zusammen, so liegen die Funktionsindices zwischen 2,68 und 3,74. Das würde einem Mittelwert von 3,31 entsprechen.

Die Abbildungen 23 und 24 zeigen die Ergebnisse graphisch dargestellt.

Gruppe	Tier	mittl. Funktionsindex	Standardabweichung
KO_1	7148	3,41	± 0,93
	7149	3,74	± 0,93
	7150	2,68	± 1,62
	7151	3,14	± 0,98
KO_2	156	3,05	± 0,79
	99	3,16	± 1,26
	36	3,84	± 1,47
	994	3,73	± 1,81
	160	3,05	± 1,13

Tabelle 5: Übersicht über die mittleren Funktionsindices bei Kontrolltieren.
Bei Gruppe KO_1 wurden 20 Inseln, bei Gruppe KO_2 10 Inseln ausgewertet.

Tier	B - Zellen	A - Zellen	Funktionsindex
700	41	3	13,7
	17	0	
	22	3	7,3
	13	0	
	15	2	7,5
701	70	7	10,0
	48	9	5,3
	60	7	8,6
	76	13	5,9
	82	11	7,5
702	62	11	5,6
	43	0	
	30	3	10,0
	14	0	
	9	0	

Tabelle 6: Übersicht über die ermittelten Funktionsindices von je 5 Langerhans'schen Inseln bei Tieren mit Inselveränderungen.

In der A_1F_4 - Generation wurden je 5 der veränderten Inselkomplexe der Tiere 700, 701 und 702 ausgezählt. Das Ergebnis ist in Tabelle 6 wiedergegeben. Die Ergebnisse zeigen einwandfrei, daß die Funktionsindices zu größeren Werten verschoben sind, die sich um 10 herum bewegen. Ein mittlerer Funktionsindex kann nicht gebildet werden, da bei einigen Inselkomplexen überhaupt keine A - Zellen zu finden waren.

In der A_1F_5 - Generation befanden sich zwei Tiere (91 und 94), bei denen stärkere Veränderungen der Langerhans'schen Inseln sichtbar waren. Bei den Tieren waren aber noch normale Inseln vorhanden. In dieser Gruppe wurden erstmalig die normalerscheinenden Inseln und die Inselkomplexe differenziert ausgezählt (Abb. 25). Es zeigt sich, daß die normalen Inseln im Normbereich der Kontrolltiere liegen, der Index der Inselkomplexe ist jedoch zu größeren Werten verschoben.

Bei den anderen Tieren der Gruppe wurden keine Veränderungen an den Inseln beobachtet. Zur Kontrolle der Funktionsindices wurden zwei Tiere (88 und 95) ausgewählt.

Bei Tier 91 ist der mittlere Funktionsindex von 10 normalen Inseln 3.53. Bei der Auszählung von 10 Inselkomplexen fanden sich Indices zwischen 6.1 und 12.5, der mittlere Funktionsindex war 9.04 .

Bei Tier 94 verhalten sich die entsprechenden Werte ähnlich. Der mittlere Index der 10 normalen Inseln ist 2.90. Die Indices der 10 Inselkomplexe liegen zwischen 4.10 und 12.2 und der mittlere Funktionsindex ist 7.43.

Bei den Tieren 88 und 95 wurden je 20 Inseln ausgezählt und es ergaben sich mittlere Funktionsindices von 3.21 und 3.64.

In der B_2F_4 - Generation wurden beim Tier 546 (Abb. 25) 10 normal erscheinende Inseln und 10 bindegewebig durchwucherte Inselkomplexe ausgezählt . Bei den Inselkomplexen ergab sich ein mittlerer Funktionsindex von 6.52. Der mittlere Funktionsindex der normalen Inseln war 3.64. Dem Tier 547 der gleichen Gruppe wurden 5 Inselkomplexe ausgezählt. Ein mittlerer Funktionsindex konnte nicht ermittelt werden, da nicht alle Inseln A - Zellen aufwiesen. Die Werte für die meßbaren Funktionsindices lagen zwischen 3.38 und 15.0.

Wie in der A_1F_5 - Generation befanden sich auch in der C_1F_5 - Generation zwei Tiere (945 und 947) mit Inselveränderungen. Eine Differenzierte Auszählung ergab folgendes Ergebnis:

Bei Tier 945 wurde bei 10 normalen Inseln ein mittlerer Funktionsindex von 3.11 ermittelt. Da relativ wenig Inselkomplexe vorhanden waren, wurden nur 5 Komplexe

ausgezählt. Die Funktionsindices lagen zwischen 5.43 und 11.43, der mittlere Funktionsindex war 7.90.

Bei Tier 947 war der mittlere Funktionsindex für 10 normale Inseln 3.55. Die Werte für 5 ausgezählte Inselkomplexe lagen zwischen 4.07 und 14.6, das entspricht einem mittleren Funktionsindex von 8.39.

Bei zwei Tieren (937 und 950) der gleichen Gruppe, bei denen keine Inselveränderungen auftraten, wurden zur Kontrolle des Funktionsindex je 20 Inseln ausgezählt. Für Tier 937 ergab sich ein mittlerer Funktionsindex von 3.68, für Tier 950 war der Wert 2.9 .

Eine Übersicht über die mittleren Funktionsindices der Tiere gibt Tabelle 7.

Gener.	Tier	norm. Inseln	Inselkomplexe	F.I. m.	St.
A_1F_5	91	10		3,53	± 1.37
			10	9,04	± 2.43
	94	10		2,90	± 1.50
			10	7,43	± 2.38
	88	20		3,21	± 1.23
	95	20		3,64	± 1.85
B_2F_4	546	10		3.64	± 1.18
			10	6,52	± 2.13
	547		5	von -3	
C_1F_5	945	10		3,11	± 1.30
			5	7,90	± 2.45
	947	10		3,55	± 1.53
			5	8,39	± 4.09
	937	20		3,68	± 1.76
	950	20		2,91	± 1.42

Tabelle 7: Übersicht über die mittleren Funktionsindices bei Versuchstieren.
F.I.m. = mittlerer Funktionsindex
St. = Standardabweichung

Bei Signifikanzberechnungen wurden die Funktionsindices der Inseln von Kontrolltieren mit denen von Inselkomplexen und normal erscheinenden Inseln vonVersuchstieren verglichen. Um vergleichbare Gruppen zu erhalten, wurden die Inseln der Kontrollen, die normal erscheinenden Inseln und die Inselkomplexe der Versuchstiere zu Gruppen zusammengefaßt.

Die Berechnungen basieren auf dem multiplen T-Test (Student).

Gruppe 1: 80 F.I. bei Kontrollen
Gruppe 2: 50 F.I. bei Kontrollen
Gruppe 3: 5 F.I. bei Inselkomplexen Tier 701 (A_1F_4)
Gruppe 4: 10 F.I. bei n.e.Inseln Tier 546 (B_2F_4)
Gruppe 5: 10 F.I. bei Inselkomplexen Tier 546 (B_2F_4)
Gruppe 6: 40 F.I. bei n.e.Inseln Tiere 88 und 95 (A_1F_5)
Gruppe 7: 40 F.I. bei n.e.Inseln Tiere 937 und 950 (C_1F_5)
Gruppe 8: 20 F.I. bei Inselkomplexen Tiere 91 und 94 (A_1F_5)
Gruppe 9: 20 F.I. bei n.e.Inseln der Tiere 91 und 94 (A_1F_5)
Gruppe 10: 10 F.I. bei Inselkomplexen Tiere 945 und 947 (C_1F_5)
Gruppe 11: 20 F.I. n.e.Inseln Tiere 945 und 947 (C_1F_5)

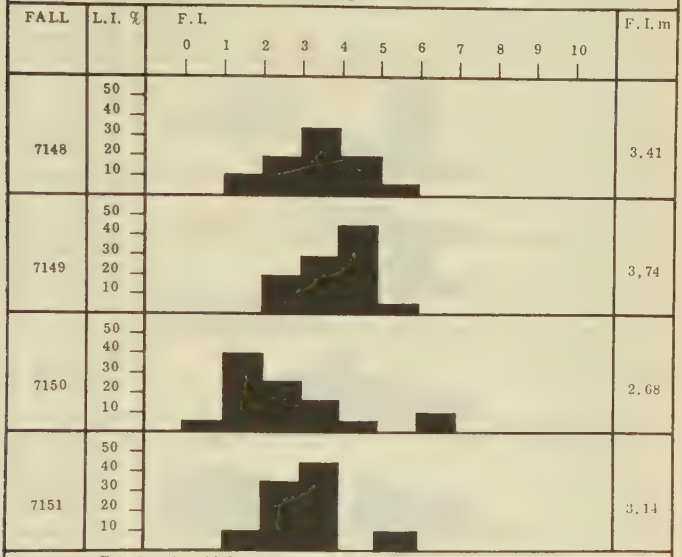
F.I. = Funktionsindices n.e. = normal erscheinende Inseln

Tabelle (8) des multiplen T-Testes.

Gruppe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1		-	++	-	++	-	-	++	-	++	-
2			++	-	++	-	-	++	-	++	-
3				++	-	++	++	-	++	-	++
4					++	-	-	++	-	++	-
5						++	++	++	++	+	++
6							-	++	-	++	-
7								++	-	++	-
8									++	+	++
9										++	-
10											++
11											

Abb. 23 Ermittlung des mittleren Funktionsindex (F. I. m) bei Kontrolltieren.

Es wurden pro Tier 20 Inseln ausgezählt.

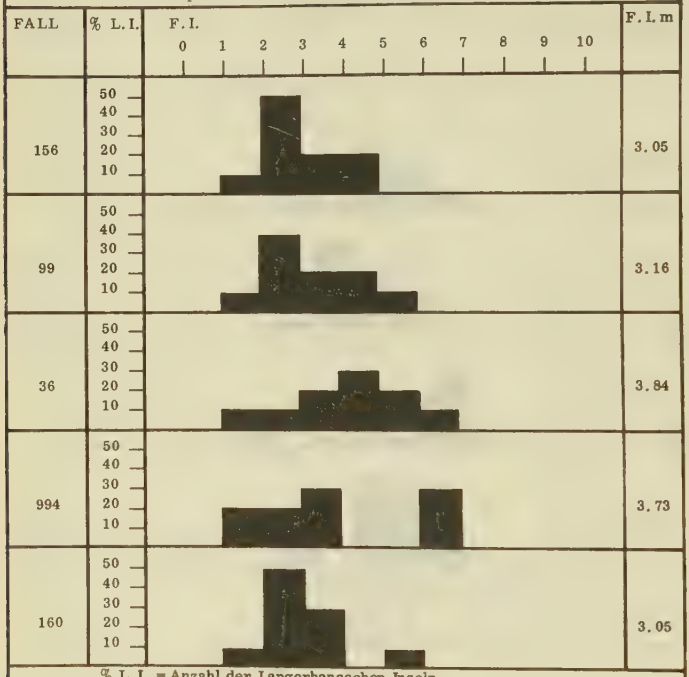


% L. I. = Anzahl der Langerhansschen Inseln eines bestimmten Funktionsindex in %.

F. I. = Funktionsindex $\left(\frac{\text{B-Zellen}}{\text{A-Zellen}}\right)$

Abb. 24 Ermittlung des mittleren Funktionsindex (F. I. m) bei Kontrolltieren.

Es wurden pro Tier 10 Inseln ausgezählt.

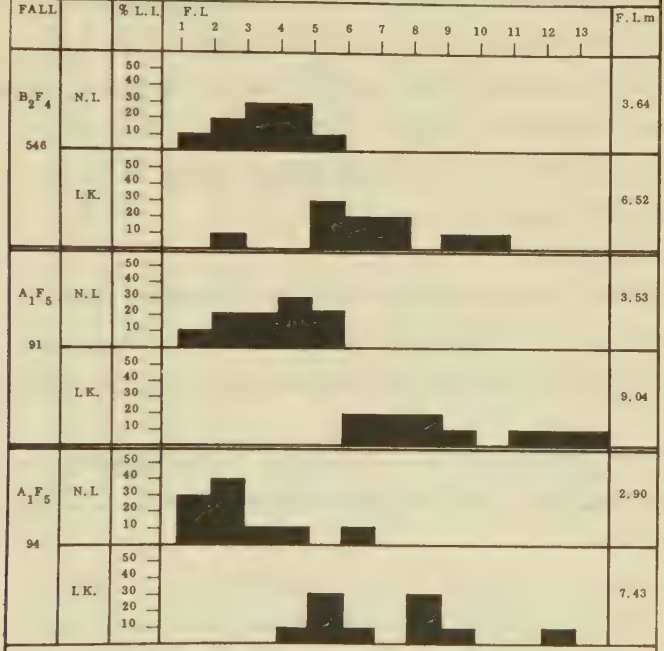


% L. I. = Anzahl der Langerhansschen Inseln eines bestimmten Funktionsindex in %

F. I. = Funktionsindex ($\frac{\text{B-Zellen}}{\text{A-Zellen}}$)

Abb. 25 Ermittlung des mittleren Funktionsindex (F. I. m) bei Tieren mit Inselveränderungen.

Es wurden pro Tier 10 normale Inseln (N. I.) und 10 Inselkomplexe (I. K.) ausgezählt. Die Ergebnisse für die normalen Inseln und die Inselkomplexe wurden graphisch getrennt dargestellt.



% L. I. = Anzahl der Langerhansschen Inseln eines bestimmten Funktionsindex in %

F. I. = Funktionsindex ($\frac{\text{B - Zellen}}{\text{A - Zellen}}$)

4) Volumenmessung der B - Zellkerne

In der Gruppe A (A_1F_4) und bei den Kontrolltieren 7148 - 7151 wurden jeweils 75 B-Zellkerne gemessen. Diese Tiere sind im Alter etwa vergleichbar. Bei den übrigen Tieren mit Inselveränderungen und bei einer Reihe von Kontrolltieren wurden jeweils 50 Kerne gemessen. Die Abb. 26 und 27 zeigen einfache Verteilungskurven der Kernvolumina. Die Abb. 28 zeigt die Kurve, in der die Kernvolumina in Kernklassen eingeteilt sind.

Bei allen Versuchstieren sind die Kurven im Verhältnis zu den Kontrolltieren in der Basis verbreitert und das Maximum ist zu höheren Werten verschoben.

Von der Messung der A - Zellkerne wurde Abstand genommen, da in vielen Inselkomplexen keine A - Zellen auftraten.

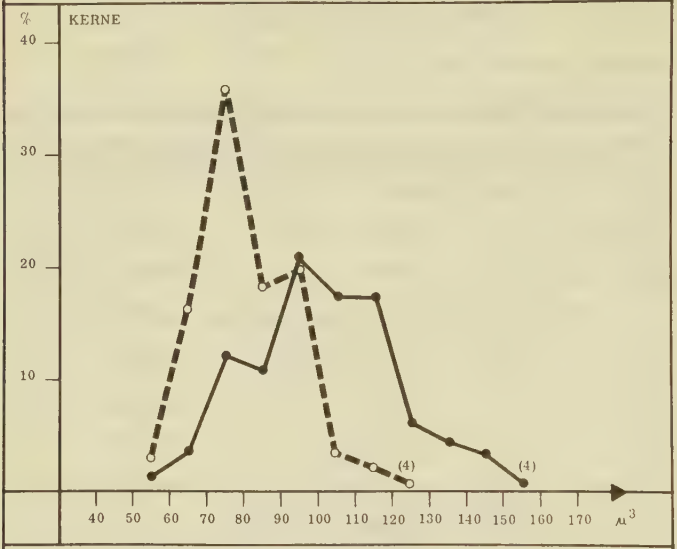
Die Kernklassen wurden mathematisch nach Hintzsche (1945) errechnet.

Tabelle 9 gibt an, wieviel Prozent der Kerne sich in bestimmten Klassen befinden.

Kernklasse	Kontrolltiere	Versuchstiere
K 1/4	----	----
A	----	----
B	5 %	1.3 %
C	24 %	6.7 %
K 1/2	45 %	18.7 %
A	23 %	34 %
B	3 %	24 %
C	0,3 %	12 %
K 1	----	2.6 %
A	----	0.3 %
B	----	0.3 %

Tabelle 9: Häufigkeit der B - Zellen in den Regelklassen.

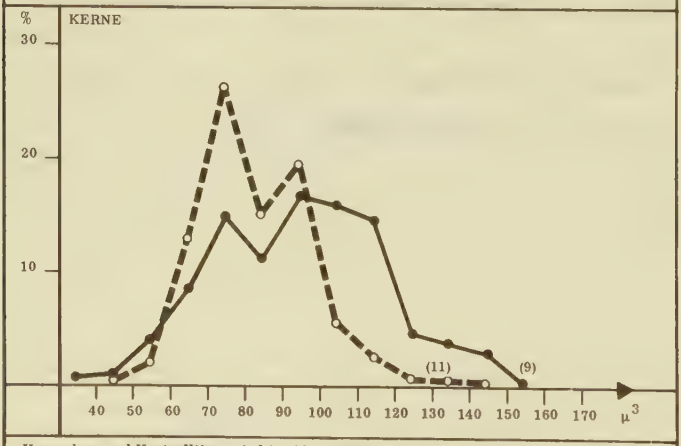
Abb. 26 Verteilungskurve der B - Zellkernvolumina.



Versuchs- und Kontrolltiere sind im Alter vergleichbar.

Versuchstiere Kontrolltiere ( ) = Tierzahl

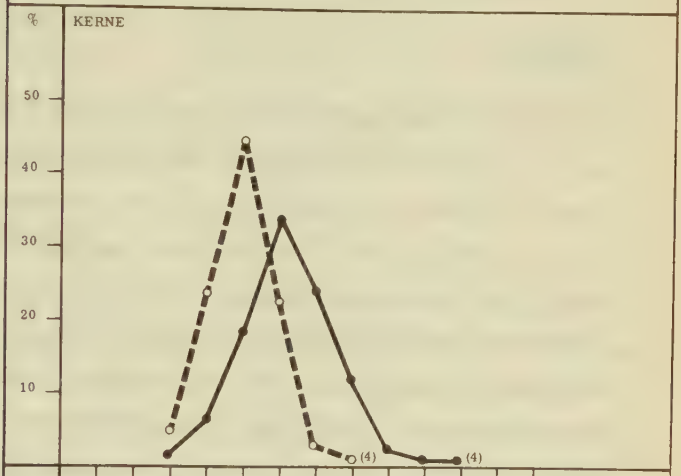
Abb. 27 Verteilungskurve der B - Zellkernvolumina.



Versuchs - und Kontrolltiere sind im Alter nicht vergleichbar.

( ) = Tierzahl Versuchstiere Kontrolltiere

Abb. 28 Logarithmische Darstellung der B - Zellkernvolumina.



Die mathematisch ermittelte Regelklasse K 1/2 liegt bei 79,7 μ^3
Es wurden 75 Kerne pro Tier ausgewertet.

Versuchstiere ( ) = Tierzahl
Kontrolltiere

5) Ergebnisse der Querschnittsmessungen der Langerhans'schen Inseln.

Die Messungen ergaben folgende Ergebnisse:

Gruppe A:

In der A_1F_4 - Generation (Abb. 30) haben die Tiere, die keine Veränderungen der Inseln zeigten, einen mittleren Inseldurchmesser, der zwischen 127 u und 195 µ liegt. Der mittlere Durchmesser aller Tiere zusammengenommen ist 144 µ. Die einzeln gemessenen Inseldurchmesser in dieser Gruppe liegen zwischen 40 µ und 265 µ. Bei den übrigen Tieren dieser Generation finden wir - ausgenommen weniger normal geformter Inseln - gehäuft Inselkomplexe, die einen Durchmesser von 60 µ bis über 500 µ haben.

In der A_1F_5 - Generation (Abb. 31) variieren die mittleren Inseldurchmesser bei den Tieren mit normalgeformten Inseln zwischen 79 u und 183 µ, das entspricht einem mittleren Durchmesser aller Tiere von 122 µ. Die kleinste gemessene Insel war 25 µ, die größte war eine "ilot compose" von 535 µ. In dieser Gruppe sind zwei Tiere, bei denen fast nur Inselkomplexe mit einem Durchmesser bis über 600 µ auftreten.

Gruppe B:

In der B_2F_4 - Generation (Abb. 31) haben die beiden Tiere mit normalen Inseln einen mittleren Durchmesser von 137 µ und 148 µ. Dies würde einem mittleren Durchmesser aller Tiere von 143 µ entsprechen. Das Inselgewebe der beiden anderen Tiere der Gruppe besteht vorwiegend aus Inselkomplexen, deren Durchmesser bis über 465 µ ist.

Gruppe C:

In der C_1F_5 - Generation (Abb. 32) liegen die mittleren Durchmesser der normalen Inseln zwischen 92 µ und 166 µ. Der mittlere Durchmesser aller Tiere ist 124 µ. Bei zwei Tieren mit Inselkomplexen beträgt der Inseldurchmesser bis zu 365 µ.

Gruppe D:

Die vier Kontrolltiere (KO_1) 7148 - 51 (Abb. 30), die den Tieren der A_1F_4 - Generation im Alter entsprechen, haben mittlere Inseldurchmesser zwischen 106 µ und 191 µ. Der mittlere Durchmesser aller Tiere ist 157 µ.

Die übrigen Kontrolltiere (KO_2) (Abb. 29), die den Gruppen A_1F_5 und C_1F_5 im Alter etwa entsprechen,

haben einen mittleren Inseldurchmesser zwischen 125 µ und 188 µ. Der mittlere Durchmesser aller Tiere ist 154 µ.

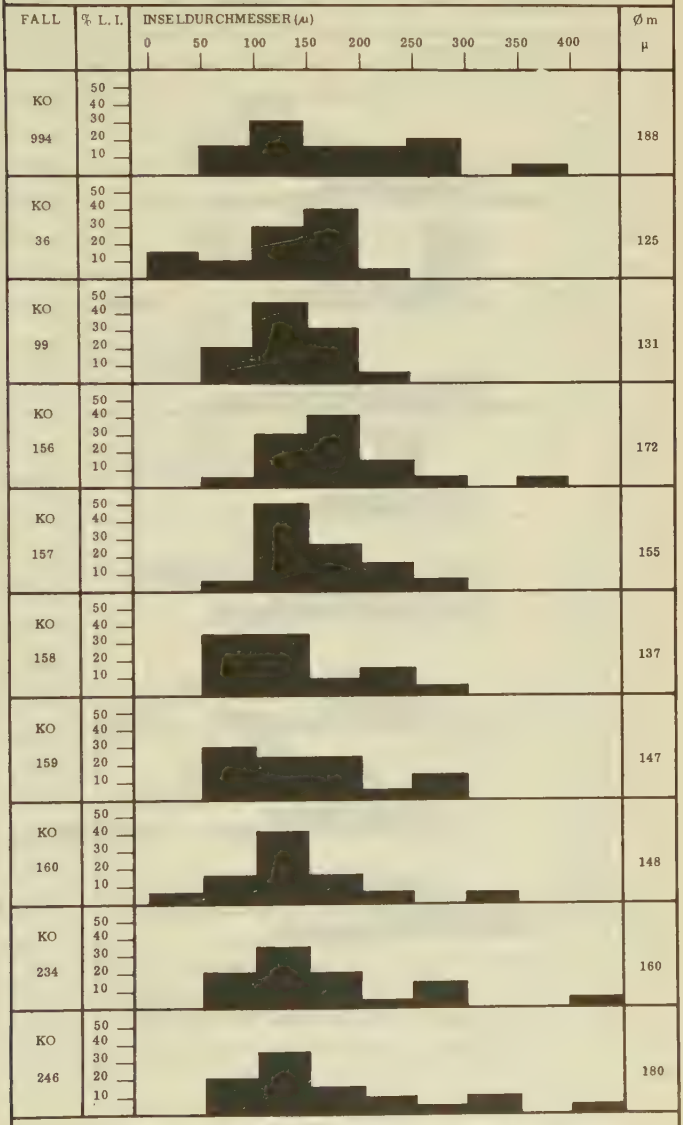
Eine Übersicht über die mittleren Inseldurchmesser in den einzelnen Gruppen wird in Tabelle 10 angegeben.

Tabelle 10:

Gruppe	Tierzahl	Inseldurchmesser	Standardabweichung
KO_1	4	157	± 40,8
KO_2	10	154	± 20,9
A_1F_4	4	144	± 27,7
B_2F_4	2	143	± 7,8
A_1F_5	7	123	± 36,2
C_1F_5	7	124	± 22,5

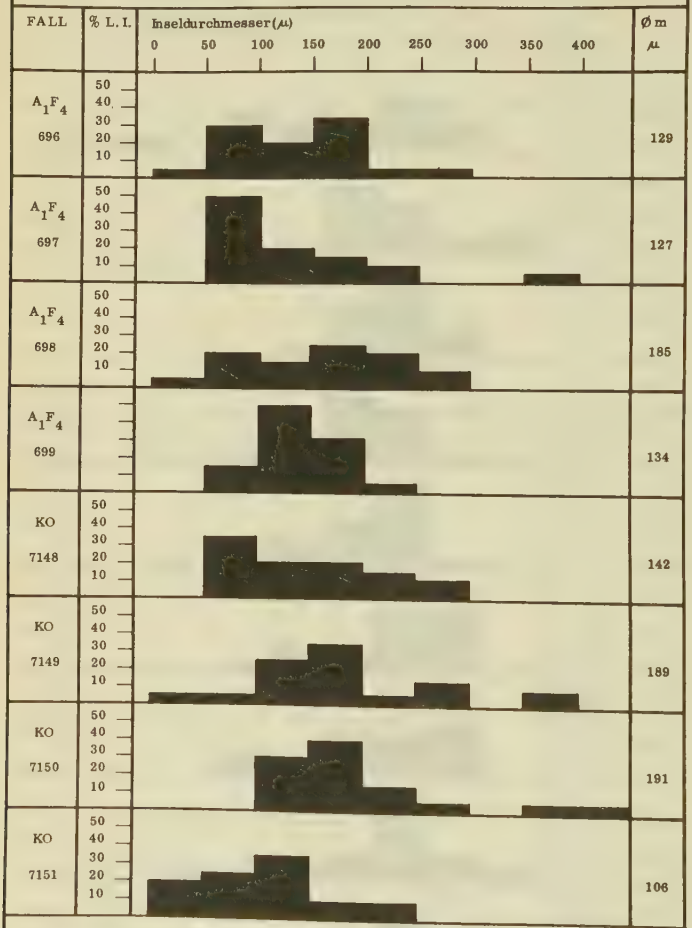
Signifikanzberechnungen mit Hilfe des multiplen T - Test (Student) ergaben, daß nur die Inseldurchmesser der Gruppe KO_2 gegenüber denen der A_1F_5 - und der C_1F_5 - Gruppe signifikant verschieden sind.

Abb. 29 Ermittlung der mittleren Inseldurchmesser (Ø m) bei Kontrolltieren.



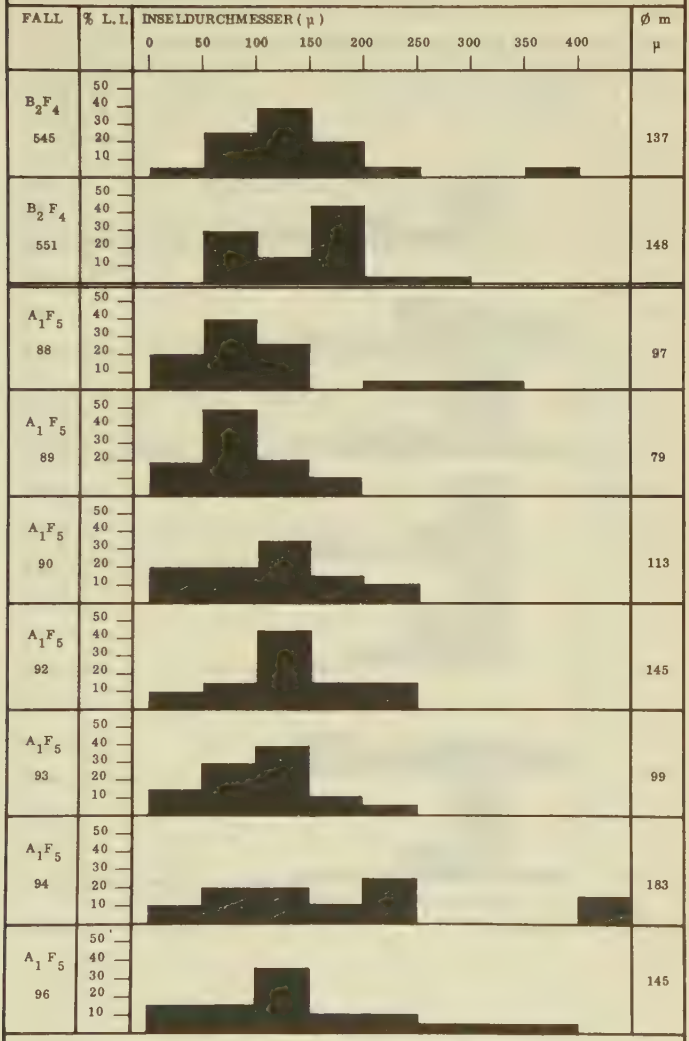
% L. I. = Anzahl der Langerhansschen Inseln bestimmter Durchmesser in %

Abb. 30 Ermittlung der mittleren Inseldurchmesser (Ø m) bei Tieren der A_1F_4 Generation und Kontrollen.



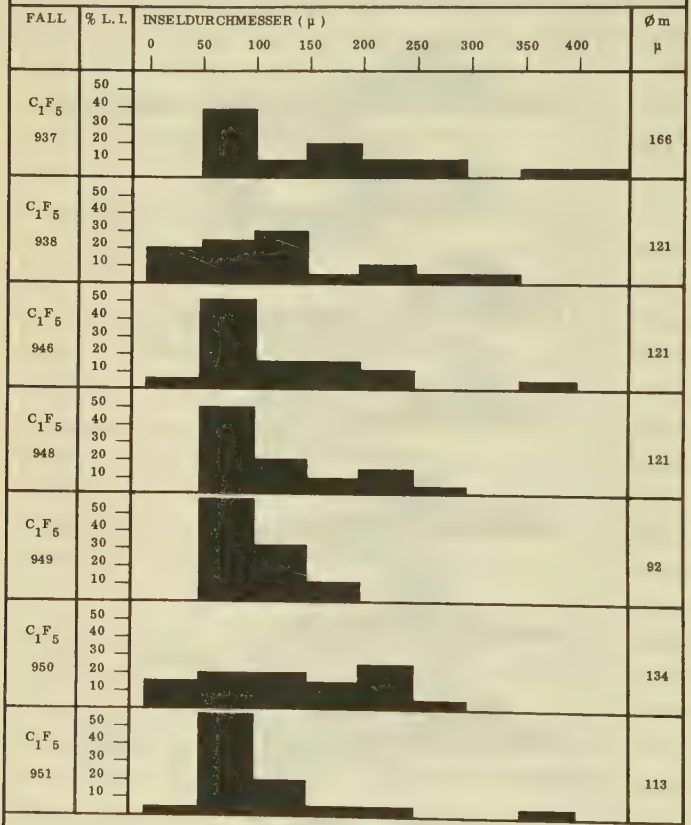
% L. I. = Anzahl der Langerhansschen Inseln bestimmter Durchmesser in %

Abb. 31 Ermittlung der mittleren Inseldurchmesser (Ø m) bei Tieren der B_2F_4 Generation und der A_1F_5 Generation.



% L. I. = Anzahl der Langerhansschen Inseln bestimmter Durchmesser in %

Abb. 32 Ermittlung der mittleren Inseldurchmesser (Ø m) bei Tieren der C_1F_5 Generation.



% L. I. = Anzahl der Langerhansschen Inseln bestimmter Durchmesser in %

6) Ergebnisse der Organuntersuchungen.

Bei einem Teil der Tiere wurden auch Leber, Niere, Nebenniere und Gonaden histologisch untersucht.

Es konnten keine signifikanten Veränderungen bei den behandelten Tieren gegenüber den Kontrolltieren fest - gestellt werden.

Die Glykogenspeicherung in der Leber war gegenüber den Kontrolltieren nicht verändert. Pyelonephritis und Glomerulosklerose Kimmelstiel Wilson (1936) konnten in den Nieren nicht gefunden werden. In den Hoden waren alle Stadien der Spermatogenese vorhanden.

Diskussion

In Versuchsreihen mit Wistar - Ratten machte Okamoto et al. (1958, 1960, 1964) in aufeinanderfolgenden Generationen, entweder beide Elternteile oder nur die väterliche Seite alloxandiabetisch. Er stellte bei den Nachkommen das Körpergewicht fest, unternahm histologisch - biometrische Messungen an der Langerhans'schen Inseln und testete die Höhe der Zuckerausscheidung im Urin. Er fand, daß bei den Ratten der F - Generation die A- und B-Zellen von Generation zu Generation im Wachstum vermindert waren, bis dann in der F_5 bzw. F_7 - Gruppe ein spontaner Diabetes mellitus auftrat. Der Flächeninhalt der Langerhans'schen Inseln nahm in aufeinanderfolgenden Generationen ab. Diese Abnahme war bedingt durch eine Verringerung der Zellgröße und Anzahl der A- und B - Zellen. Die B - Zellen waren stärker betroffen als die A - Zellen. In den F - Generationen, bei denen beide Elternteile alloxanbehandelt waren, kam es in der F_5 - Generation am 102. - 106. Tag post partum zu einer vorübergehenden Glykosurie. Bei den Tieren, bei denen nur die Väter behandelt waren, wurde in der F_7 - Generation Glykosurie zu verschiedenen Zeiten beobachtet. Nach Okamoto tritt ein spontaner Diabetes mellitus dann auf, wenn die Anzahl der B - Zellen pro Insel

unter eine bestimmte Grenze gefallen ist.

Die wahrscheinliche Richtigkeit seiner Theorie über die Entstehung des Diabetes in F - Generationen leitet er von den morphologischen Veränderungen an den Langerhans'schen Inseln und der hohen Prozentzahl seiner spontan diabetisch gewordenen Ratten ab. Obwohl bis jetzt noch über keinen Fall von spontanem Diabetes mellitus bei Ratten berichtet wurde, läßt Okamoto die Möglichkeit offen, daß eine Mutation zu seinen Ergebnissen geführt haben kann.
Ein spontan auftretendes Diabetes gibt es nach Renold und Dulin (1967) bei der Sandratte und bei "Fatty", einem Rattenstamm mit einem "single mutant gene". Die Tiere sind besonders fett und haben eine Hyperglykämie.

In der Biologie gibt es bis jetzt keine Beobachtungen, daß eine bei den Eltern induzierte Veränderung - hier der Alloxan-Diabetes - den Nachkommen vererbt wurde.

Allerdings hat man in bestimmten Fällen beobachtet, daß bestimmte Modifikationen, die durch Außenbedingungen aufgeprägt wurden, in weiteren aufeinanderfolgenden Generationen wieder auftreten können, auch wenn jene modifizierenden Außenbedingungen nicht mehr einwirken. Diese Erscheinung wird als Dauermodifikation (Kühn, 1964) bezeichnet. Sie tritt häufig bei Protozoen und Insekten auf. Diese Modifikation ist

scheinbar ähnlich dem Phänomen, das Okamoto bei seinen Versuchen beobachtete. Da aber in der Natur noch keine Beobachtungen an wiederholt geschädigten Elterngenerationen bestehen, kann man nicht sagen, ob beide Phänomene gleicher Natur sind.

Da Okamoto in den F - Generationen seiner Versuchsreihen eine Verminderung der Inselfläche feststellen konnte, maßen wir bei unseren Versuchstieren den mittleren Inseldurchmesser. Da bei allen Versuchsgruppen einige Tiere morphologische Veränderungen (Inselkomplexe) an den Inseln aufwiesen, die eine vergleichende Messung sinnlos gemacht hätte, wurden nur die Tiere verwandt, die keine Veränderungen zeigten. Bei diesen Tieren war zu erwarten, daß ein von Generation zu Generation verringerter Inseldurchmesser auftreten müsse.

Bei einer Kontrollgruppe von 4 17 Monate alten Tieren fanden wir einen mittleren Durchmesser von 157 µ. Bei einer zweiten Kontrollgruppe von 10 Tieren, deren Alter zwischen 8 und 19 Monaten lag, wurde ein mittlerer Durchmesser von 154 µ gemessen. In den Versuchstiergruppen der F_4 - Generation A_1F_4 und B_2F_4 wurden mittlere Inseldurchmesser von 144 µ und 143 µ festgestellt. In der F_5 - Generation A_1F_5 und C_1F_5 waren die Werte 123 µ und 124 µ. Nach den Ergebnissen dieser Messungen zu urteilen, ist die Inselgröße mit

den F - Generationen geringer geworden. Der Größenabfall der F_4 - Generation zu den Kontrollgruppen beträgt etwa 10 µ. Die Differenz der F_5 - zur F_4 - Generation beträgt etwa 20 µ. Die Differenz ist aber nur signifikant zwischen der zweiten Kontrollgruppe und den Tieren der A_1F_5-und C_1F_5 - Generation.

Diese Ergebnisse würden denen Okamotos entsprechen. Bei uns trat jedoch die vorübergehende Glykosurie in den F_4 - Generationen in den ersten Lebenswochen auf. In den F_5 - Generationen, deren Inseldurchmesser noch kleiner ist, tritt überhaupt keine Glykosurie auf. Durch einen Registrationsfehler sind die Stammbäume der beiden Gruppen (A_1F_5 und C_1F_5) leider nicht mehr zu erstellen, man kann daher nicht mehr die Länge und Schwere des elterlichen Alloxan - Diabetes feststellen. Die relativ geringen Werte für die Inseldurchmesser lassen darauf schließen, daß die Eltern anscheinend lange genug durch Alloxan geschädigt waren. Es ist aber bemerkenswert, daß es hier nie zu einer spontanen Glykosurie weder direkt post partum noch in späterem Lebensalter gekommen ist.

Die in den ersten Lebenswochen bestehende Glykosurie in den Gruppen A_1F_4 und B_2F_4 kann, wenn wir gesunde Nieren annehmen, auf eine Dysregulation des Zuckerstoffwechsels zurückzuführen sein. Da die angestellten Versuche auf eine Veränderung der Langerhans'schen

Inseln zielten, kann angenommen werden, daß eine Verminderung oder Schädigung der B - Zellen vorgelegen haben muß. Wenn die Ursache der Glykosurie wirklich eine verminderte Anzahl oder Schädigung der B - Zellen war, kann man das Verschwinden der Glykosurie auf eine Regeneration von insulinbildenden Zellen zurückführen. Alle unsere Untersuchungen deuten darauf hin, daß eine anfangs bestehende Insuffizienz des Inselgewebes durch Regeneration behoben wurde.

Eingehende Untersuchungen der Langerhans'schen Inseln zeigten bei einigen Tieren eigenartige Inselveränderungen. Obwohl in der A_1F_4 und der B_2F_4 - Generation alle Tiere vorübergehend eine Glykosurie hatten, haben nicht alle morphologische Veränderungen an den Inseln. Bei einem Teil der Tiere muß demnach das normale Wachstum der Inseln nach der Geburt ausgereicht haben, die Insuffizienz des Inselgewebes zu beheben.

In der A_1F_5 - Generation waren vier Tiere mit normal erscheinenden und drei mit veränderten Inseln.
In der B_2F_4 - Gruppe waren drei Tiere mit und ein Tier ohne Inselveränderungen.
In den Gruppen A_1F_5 und C_1F_5 waren je zwei Tiere mit Inselveränderungen, die restlichen Tiere hatten normal erscheinende Inseln.

Charakteristisch für die Inselveränderungen waren sogenannte Inselkomplexe (große, bizarre, von Bindegewebe und Azinusgewebe durchsetzte Gebilde).

In den Inselkomplexen ist die Relation der A - und B - Zellen zu Gunsten der B - Zellen verschoben. Es kam sogar häufig vor, daß keine A -Zellen gefunden wurden. Die Granulierung der B - Zellen war gegenüber den Kontrollen nicht verändert. Stärkere degenerative Veränderungen konnten nicht beobachtet werden.

Nach Faller (1954) ist das Verhältnis von A - und B - Zellen ein wichtiger Anhaltspunkt zur Beurteilung des Inselapparates. Den Quotienten aus der Anzahl der B - Zellen zu der der A - Zellen bezeichnet er als Funktionsindex. Grobety (1947) fand bei normalen Albinoratten durch differenzierte Zellauszählung einen mittleren Funktionsindex von 3.76. Seeholzer (1948) ermittelte Werte zwischen 3.7 und 4.2.

Unsere Auszählungen bei zwei Kontrollgruppen ergaben einen etwas niedrigeren Mittelwert. Er lag bei 3.31. Obwohl dieser Wert nicht sehr von dem Seeholzers (1948) und Fallers (1954) abweicht, mag die Differenz durch die Auszählung an verschieden gefärbten Präparaten zustande gekommen sein. Grobety unternahm die differenzierte Auszählung an versilberten Präparaten, wir hingegen benutzten nach Gomori - Runge gefärbte Präparate.

Bei den Inseln der Versuchstiere, die keinerlei Inselveränderungen zeigten und bei den wenigen normal

erscheinenden Inseln der Tiere mit Inselveränderungen konnten wir keine signifikanten Unterschiede der Funktionsindices gegenüber den Kontrollen feststellen. Die Werte der Funktionsindices liegen in der Mehrzahl zwischen 3 und 4. Die Auszählung der bizarr geformten Inselkomplexe zeigte eine starke Vermehrung der B - Zellen, häufig kam es vor, daß keine A - Zellen zu finden waren. Der kleinste Wert für einen Funktionsindex war 6.52, die anderen Werte lagen höher oder waren nicht ermittelbar, da keine A - Zellen vorhanden waren. Die starke Verschiebung der Relation zu Gunsten der B - Zellen läßt an eine überschießende Regeneration des vorher insuffizienten Gewebes denken. Der Stimulus für die Regeneration könnte der früher erhöhte Blutzuckerspiegel gewesen sein.

Die Zellkernvolumenmessungen zeigten ebenfalls Ergebnisse, die in das Bild eines regeneratorischen Geschehens hineinpassen würden. Die mathematische Ermittlung der Zellkernklassen Hintzsche (1945) ergab für die K 1/2 Klasse den Wert 79.7 μ^3 (s. Abb. 28). Arnold (1951) ermittelte einen Wert von 81.9 μ^3. Beide Werte verstehen sich nur für die B - Zellen. (A - Zellen wurden wegen der geringen Anzahl nicht gemessen).

Es kann an den einfachen Verteilungskurven der Kernklassenkurve gesehen werden, daß die Kurven ebenso

steil ansteigen wie sie abfallen. Bei den Kontrolltieren befinden sich 45 % aller Kerne in der K 1/2 Klasse. Die Mehrheit der Kerne liegt zwischen den Unterklassen K 1/4 B und K 1/2 B. Die Kerngröße ist also ziemlich einheitlich. Arnold (1951) fand bei Kontrollen in der K 1/2 Klasse 29.4 % aller Kerne. Bei unseren Versuchstieren befindet sich das Maximum in der nächsthöheren Unterklasse K 1/2 A. In dieser Klasse befinden sich 34 % aller Kerne. Die eben genannten Werte beziehen sich alle auf die Klasse mit der größten Anzahl von Kernen.

Der Anstieg und Abfall der Kurven der Versuchstiere ist schwächer als bei den Kontrollen. Ebenso ist die Basis der Kurve verbreitert, d.h., es liegt eine größere Streuung der Kernvolumina vor. Eingipflige Diagramme der Kernvolumina mit steil aufsteigendem und absteigendem Schenkel befinden sich nach Wermel und Ignatjewa (1932) in hochspezifischen Geweben. Daher kann die Basisverbreiterung der Kurven und die Verschiebung der Maximas zu höheren Werten bei den Versuchstieren als Zeichen einer etwas überkompensierten, noch nicht vollständig abgeschlossenen Regeneration betrachtet werden.

Es stellt sich nun die Frage, auf welche Art und Weise die Bildung von neuen B - Zellen geschieht.

Regenerationserscheinungen an Inseln, ohne vorher induzierte Veränderungen, wie Zerstörung von B - Zellen durch Alloxanadministration oder Teilpankreatektomie, sind bislang nicht beschrieben worden.

Hajdu und Rona (1967) beschrieben an Hand von Untersuchungen an Sprague Dawley Ratten spontan auftretende Inselveränderungen, die den von uns beobachteten ähnelten. Sie fanden eine Fibrosierung und Vergrößerung der Langerhans'schen Inseln bei älteren Tieren.

Die Veränderungen traten vor allem bei älteren männlichen Tieren auf. Bei männlichen Tieren im Alter von 40 Wochen fand er Veränderungen bei 33 %, im Alter von 52 Wochen sogar bei 66 %. Bei weiblichen Tieren waren die Prozentzahlen beträchtlich geringer. Bei unseren Kontrollen fanden wir keinerlei Veränderungen.

Dagegen haben viele Autoren (Hughes, 1956; Bunnag, 1967; House, 1958, etc.) an verschiedenen Tierarten Regenerationserscheinungen nach Alloxanapplikation beobachtet. Abhängig von der Alloxandosis kommt es bei den Versuchstieren zu verschieden starken Schädigungen der B - Zellen. Bei schwacher Dosis ist nur eine Degranulation zu beobachten. Wird die Dosis

erhöht, kommt es zur partiellen bis totalen Zerstörung der B - Zellen. Der Vernichtung der B - Zellen folgen dann die Symptome eines Diabetes mellitus. Hughes (1956) stellte bei großangelegten Versuchsreihen an Ratten und Kaninchen fest, daß nach Alloxanapplikation bei vielen Tieren eine beträchtliche Wiederherstellung von B - Zellen stattfindet, Mitosen von etwaig erhalten gebliebenen B - Zellen wurden nicht beobachtet, ebenso wurden keine vom Epithel der Ausführungsgänge ausgehenden Regenerationen gefunden. Er stellte folgende Hypothese auf:
Im postnatalen Leben degenerieren B - Zellen andauernd, besonders im Zentrum der Inseln, sie werden ersetzt durch Proliferation und Transformation von acinären Zellen. An der Peripherie der Inseln fand er Punkte augenscheinlicher Kontinuität zwischen Acini und Inselgewebe. Hier beobachtete er häufig Zellen,die Zymogengranula sowie B - Granula enthielten. Die von Laguesse (1895) et al. vertretene Meinung, daß eine Balance zwischen den Inselzellen und den Acini vorhanden sei, wäre demnach in einer Richtung - der acino-insulären Transformation - richtig.

Bunnag et al. (1967) fanden nach Zerstörung der B - Zellen durch Alloxan beim Hamster, Kaninchen und Meerschweinchen mittels autoradiographischer Untersuchungen, daß nach Anstieg des radioaktiven Index in allen Zellarten des Pankreas die Aktivität der Gangzellen zusätzlich besonders stark anstieg,

während der Index des acinären Gewebes in der Höhe dem der Kontrolltiere entsprach. Er zeigte, daß die stark aktiven Zellen besonders in den Pankreasgängen oder in deren Nähe liegen. Drei Wochen nach der Alloxan-Injektion beobachtete er die ersten Proliferationen aus den Gangepithelien. Zeichen für acino-insuläre oder insulo-acinäre Transformation entdeckte er nicht. Aus seinen Versuchen schloß er, daß die Neubildung von B - Zellen ausschließlich durch Ausknospen der Gangepithelien möglich sei. Er läßt aber die Möglichkeit offen, daß es bei manchen Tieren bei pathologischen Veränderungen zu einer B - Zell-Differenzierung aus centro-acinären Zellen kommen kann.

House (1958) beobachtete bei alloxandiabetischen Hamstern eine Invasion von acinärem Gewebe in die Inselrückstände. In diesen Gebieten gab es acino-insuläre Transformationen. An anderen Stellen fand er stark granulierte Knospen von B - Zellen, die mit exkretorischen Gängen assoziiert waren.

Johnson (1950) hält die Regeneration der B - Zellen sowohl aus dem Epithel der Gänge als auch eine acino-insuläre Transformation für möglich. Er fand bei seinen Meerschweinchenversuchen viele große, schwach granulierte B - Zellen als Regenerate. An der

Inselperipherie beobachtete er häufig Punkte möglicher Transformationen. Der Acinus verliert seine Zymogengranula und sein chromatophiles Material (Dedifferenziert). Daraufhin findet eine Redifferenzierung mit Akkumulation von B - Granula statt. Bei den Inselregeneraten ist die B : A - Relation zu Gunsten der B - Zellen verschoben.

Wenn hypoglykämisch wirksame Sulfonamide bei Ratten, Kaninchen und Hunden für einige Tage oder Wochen angewandt wurden, konnte Loubatieres (1957, 1962) eine Hyperplasie der Langerhans'schen Inseln und eine Neuformation von insulin-sezernierenden B - Zellen beobachten. Neugeformte B - Zellen erscheinen nächst den centro-acinären Zellen, welche er als undifferenzierte Zellen betrachtet. Die neuen B - Zellen differenzieren aus den centro-acinären Zellen und knospen aus dem Gangepithel der kleinen exkretorischen Gänge aus. Weiterhin sind Zwischenformen zwischen acinären und exokrinen Zellen im Lichtmikroskop sichtbar, besonders an der Peripherie der vergrößerten und hypertrophierten Inseln.

Durch Elektronenmikroskopische Untersuchungen konnte bewiesen werden, daß Insulingranula in den inselangrenzenden exokrinen Zellen vorhanden waren. Die wachstumsinduzierende Wirkung der hypoglykämischen Sulfonamide nennt Loubatieres "Betacytotrophismus".

Ähnliche Veränderungen sahen Kramer und Mitarbeiter (1964) nach Langzeitbehandlung von Ratten und Hunden mit Glycodiazin. Neben normalen Inseln traten unregelmäßig konfigurierte Inseln, bei denen Gruppen von B - Zellen durch bindegewebige Elemente voneinander getrennt werden, auf. Dazwischen lagen A - Zellhaufen. Bei Hunden konnten unregelmäßig, bizarr geformte Inseln beobachtet werden. Hier handelt es sich vermutlich um neu gebildetes Inselgewebe.

Creutzfeld (1958) fand bei teilpankreatektomierten Tieren, die teils mit ACTH, teils mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden, folgende morphologischen Veränderungen an den Langerhans'schen Inseln: Im Bereich der Resektionsnarben beobachtete er Bindegewebsvermehrung, Gangwucherungen und Inselsprossen. In den intakten Pankreasabschnitten fand sich neben völlig normalen Inseln eine von Tier zu Tier stark wechselnde Zahl unregelmäßig gegen das Acinusgewebe begrenzter Inseln aller Größen, die teilweise bizarre Formen aufwiesen. Die häufig vorkommenden engen Verzahnungen zwischen Insel- und Acinusgewebe wurde nach Meinung Creutzfelds etwas unglücklich als Acino-insuläre Transformation gedeutet. Seines Erachtens können die Verzahnungen durch Proliferation von Inselzellen, die zwischen die Acinuszellen vordringen, zustande kommen.

Die Inselsprossen nehmen ihren Ausgangspunkt vom Epithel der kleinen Gänge und möglicherweise auch von den zentroacinären Zellen. Die Inselregenerate zeichnen sich durch B - Zellenarmut und Bindegewebsvermehrung aus.

Edström und Falkmer (1968) unterbanden die Ausführungsgänge des Pankreas. Es resultierte eine interstitielle Entzündung des Pankreas, die begleitet war von einer Fibrose und Lipomatose. Während der ersten Versuchswochen kam es zu einer Proliferation der Ductuli und zu einer Aussprossung von B - Zellen aus dem Gangepithel. Innerhalb der Inseln wurde eine ödematöse Aufsplitterung der Inseln in ovoide oder nierenförmige Inselkörperchen beobachtet. Die Inselkörperchen wurden bindegewebig untergliedert und entwickelten sich zu normalen Inseln. Die Gesamtmenge des Inselgewebes nahm jedoch ab und es kam zu einem Anstieg der Blutzuckerwerte bei den Versuchstieren. Bei den Inselregeneraten wurde eine Vergrößerung des Funktionsindex gefunden.

Den vorstehenden Ausführungen und den Untersuchungen verschiedener Autoren über die Entwicklungsgeschichte der Langerhans'schen Inseln (s.S. 17) kann man entnehmen, daß sich die Autoren durchaus nicht einig sind, aus welchen Zellen die B - Zellen differenzieren oder ausknospen können.

Unsere Untersuchungen ergaben, daß die Mehrzahl der neugebildeten Inselgruppen durch acino-insuläre Transformation entstanden ist. Die Bilder 17 - 22 zeigen vereinzelte Acinuszellen, die noch im Acinusverband stehen, gefüllt mit B - Granula. An anderen Stellen konnten wir degranulierte Acini (Johnsohn, 1950) Dedifferenzierung beobachten. In Bild 17 sieht man von Bindegewebe umgebene Acinuskomplexe. Ein Acinus ist noch normal granuliert, die übrigen haben bereits eine schwache B - Granulierung.
In Bild 15 scheinen Zellaussprossungen aus Gangepithel an der Neubildung von Inselgewebe beteiligt zu sein. An einigen Stellen sind junge Inselzapfen (Abb.15, 16, 17) wie Neubert (1927) sie beschreibt, zu beobachten. Es sind Inselzellen, die aus dem acinären Pankreasanteil herausgesprosst sind. Es zeigt sich also, daß das Regenerationsvermögen der Ratte groß ist und viele Möglichkeiten zur Wiederherstellung der Inselzellen bestehen. Die Bindegewebsvermehrung läßt sich vielleicht - wenn sie nicht selbständig ist - auf die Gangwucherungen zurückführen. Die Gänge mögen in ihrem Wachstum Inselgruppen erdrückt und zur Atrophie gebracht haben. Das Bindegewebe wäre dann, wie auch Creutzfeld (1958) annimmt, das Reststroma des atrophierten Inselparenchyms.

In der Gruppe III fanden wir zwei überschwere Männchen. Bartelheimer (1952) beschreibt in seiner Arbeit über

die Auswirkung des experimentellen Diabetes auf Gravidität und Nachkommenschaft abnormes Wachstum (Gigantismus) bei männlichen Tieren, deren Eltern alloxandiabetisch waren. Bei den weiblichen Tieren war die gesteigerte Wachstumstendenz zwar auch erkennbar, doch ging sie nur wenig über das übliche Maß hinaus. Die beobachteten Geschlechtsunterschiede erklärt er damit, daß männliche Ratten Regulationsstörungen schlechter ausgleichen als weibliche

Die Ursache für den Gigantismus liegt offenbar in den veränderten Stoffwechselverhältnissen oder ist besser in der Regulationsstörung zu suchen, die diesen zu Grunde liegen. Interessant ist, daß auch er bei einigen Tieren der F - Generationen, die nicht mit Alloxan in Berührung gekommen sind, in der vierten bis elften Woche vorübergehend eine Glykosurie und Hyperglykämie fand. Eine histologische Untersuchung wurde nicht durchgeführt.

Die Frage, ob die Veränderungen der Langerhans'schen Inseln schon intrauterin bestanden haben, ist nicht zu beantworten, da Feten der verschiedenen F - Generationen nicht untersucht worden sind. Kloos (1952) und Hellwig (1940) fanden bei Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter meist eine Hyperplasie der Inseln und nur selten eine Vermischung des insulären mit dem acinären Zellsystem.

VII. Zusammenfassung

Nachdem es Okamoto und Mitarbeitern (1960) gelungen war, bei der Nachkommenschaft von alloxandiabetischen Ratten einen spontanen Diabetes mellitus zu erzeugen, versuchten wir, die Versuchsergebnisse durch Reproduktion einer ähnlichen Versuchsreihe zu bestätigen.

Die Ratten wurden in vier Gruppen eingeteilt. In der Gruppe A wurden bei beiden Elternteilen ein Alloxandiabetes erzeugt, In Gruppe B wurde nur bei den weiblichen und in Gruppe C nur bei den männlichen Tieren ein Alloxandiabetes induziert. Eine unbehandelte Tiergruppe (Gruppe D) diente als Kontrolle.

Bei 7 Tieren der A_1F_4 - Generation und 4 Tieren der B_2F_4 - Generation wurde direkt nach der Geburt eine 3-5 Wochen andauernde Glykosurie gefunden. Bei den Tieren der F_5 - Generationen wurde keine Glykosurie beobachtet.

Bei 3 von 7 Tieren der A_1F_5 - Generation, 3 von 4 Tieren der B_2F_4 - Generation, 2 von 9 Tieren der A_1F_5 - Generation und 2 von 9 Tieren der C_1F_5 - Generation wurden Veränderungen an den Langerhans'schen Inseln beobachtet. Es handelt sich dabei um große,

bizarre von Bindegewebe und Acinusgewebe durchsetzte Inselkomplexe.

Die Inselkomplexe wurden als Endzustand eines Regenerationsprozesses nach vorübergehender frühzeitiger Inselschädigung gedeutet. Die Regeneration der B - Zellen fand vorwiegend durch acino - insulare Transformation statt, andere Möglichkeiten, wie Gangaussprossungen und Aussprossungen aus dem Acinusepithel, konnten ebenfalls beobachtet werden.

Die Funktionsindices (Verhältnis B : A - Zellen) der Inselkomplexe waren hochsignifikant höher als bei den unveränderten Inseln.

Die Verteilungskurve der B - Zellkernvolumina stieg bei Inseln von Kontrolltieren steil an und fiel ebenso steil ab. Bei den Inselkomplexen ergab sich eine flachere Verteilungskurve, das Maximum lag bei höheren Kernvolúmina.

Diese Versuchsergebnisse entsprachen nur zum Teil denen Okamotos.

Arnold, A. : Beitrag zur quantitativen Histologie des Alloxandiabetes der Albinoratte: Die Kerngrößen der Inselzellen
Acta anat. (Basel) 12, 395 - 428 (1951).

Bartelheimer H. & Kloos K.: Die Auswirkung des experimentellen Diabetes auf Gravidität und Nachkommenschaft
Z. ges. exp. Med. 119, 246 - 265 (1952).

Bensley R. R.: Studies on the pancreas of the guinea pig
Amer. J. Anal. 12, 297 (1911).

Bloom W.: A new type of granular cell in the islets of Langerhans of man
Anat. Rec. 49, 363 (1931).

Bunnag S.C., Warner N.E. & Bunnag S.: Effect of Alloxan on the Mouse Pancreas during and after Recovery from Diabetes
Diabetes, Vol. 16, 83 - 89 (1967).

Campenhout, E. van: Etude sur le developpement et la signification morphologique des ilots endocrines du pancreas chez l'embryon de mouton
Arch. Biol. (Liège) 1925.

Creutzfeld W. & Geginat G.: Glukosetoleranz und Inselregeneration bei teilpankreatektomierten Ratten unter ACTH und langfristiger Behandlung mit N-(4-Methyl-benzol-sufonyl) N-butylharnstoff
Arzneimittel-Forsch. 8, 464-469 (1958)

Denbo T.: Occurence and Progress of Alloxan Diabetes in Descandants of Rabbits Made Diabetic on Both Sides for Successive Generations F 1 - F 5
Tohoku Igaku Zasshi 52, 376 - 415 (1955)

Edström C. & Falkmer S.: Pancreatic Morphology and Blood Glucose Level in Rats at Various Intervals after Duct Ligation
Virchows Arch. path. Anat. Abt. A 345, 139 - 153 (1968)

Faller A.: L'effect stimulant de faibles doses d'Alloxane sur les cellules B des ilots pancreatiques
Impr. méd. (Rio de J.) 1949, 32

Faller A.: Die cytotoxische Wirkung von Alloxan und Dialursäure auf die Zellen der Pancreasinseln und die dadurch bedingten Regenerationserscheinungen
Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. Vol. 10, 221-238 (1954).

Ferner H.: Das Inselsystem des Pankreas
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1952).

Görgen H.: Spontanes Auftreten von Diabetes mellitus bei Ratten mit alloxandiabetischen Vorfahren
unveröffentlicht.

Gomori G.: Aldehyd Fuchsin: A new stain for elastic tissue
Amer. J. clin. Path. 20, 665 (1950).

Grobety J.: Veränderungen des Zellbildes der Langerhans'schen Insel unter dem Einfluß von Alloxan
Acta anat. (Basel) 3, 194 (1947).

Hajdu A. & Rona G.: Morphological Observations on Spontaneous Pancreatic Islet Changees in Rats
Diabetes Vol. 16, 108 - 110 (1967).

Heidenhain M.: Plasma und Zelle
Fischer Jena (1907).

Hellwig E.B.: Hypertrophy and Hyperplasia of Islands of Langerhans in Infants Born of Diabetic Mothers
Arch. intern. Med. Vol. 65, 221-239 (1940).

Helly K.: Zur Pankreasentwicklung der Säugetiere
Arch. mikr. Anat. 57 (1901)

Hertwig R.: Über Korrelation von Zell- und Kerngröße und ihre Bedeutung für die geschlechtliche Differenzierung und die Teilung der Zelle
Biol. Zbl.

Hess W.: Zur histologischen Diabetesdiagnose an den Langerhansschen Inseln
Schweiz. Z. Path. 9, 46 (1946)

Hintzsche E.: Statistische Probleme aus der Kerngrößenforschung
Experientia (Basel) 1, 1o3 - 11o (1945).

Hintzsche E.: Über Normalkurven der Kerngrößenverteilung
Mitt. Naturforschungsges. Bern 4, 19-27 (1946).

House E.L.: A Histological Study of the Pancreas, Liver and Kidney both during and after Recovery from Alloxan Diabetes
Endocrinology 62, 189-200 (1958).

Hughes H.: An experimental Study of Regeneration in the Islet of Langerhans with Reference to the Theory of Balance
Acta anat. (Basel) 27, No. 1-2, (1956).

Jacobj W.: Über das rhythmische Wachstum der Zellen durch Verdoppelung ihres Volumens
Arch. Entwickl.-Mech. Org. 1o6, 124-192 (1925).

Johnsohn D.D.: Alloxan Administration in the Guinea Pig A Study of the Regenerative Phase in the Island of Langerhans
Endocrinology 47, 393-398 (1950).

Kimmelstiel P. & Wilson P.: Benign and malignant hypertension and nephrosclerosis, clinical and pathological study. Intercapillary lesion in glomeruli of kidney.
Amer. J. Path. 12, 45 (1936).

Kloos K.: Zur Pathologie der Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter
Virchows Arch. path. Anat. 321, 177-227 (1952).

Kramer M., Hecht G., Langecker H., Harwart A., Richter K.D. & Gloxhuber C.: Pharmakologie des Glycodiazins, einer neuen blutzuckersenkenden Verbindung
Arzneimittel-Forsch. 14, 373-412 (1964).

Kühn A.: Grundriß der allgemeinen Zoologie
Georg Thieme Verlag 1964, Stuttgart.

Küster H.: Die Entwicklungsgeschichte der Langerhansschen Inseln beim menschlichen Embryo
Arch. mikr. Anat. 64 (1904).

Laguesse E.: Recherches sur histogenie du pancreas chez le mouton I
J. Anat. (Paris) 31, 475 (1895).

Laguesse E.: Recherches sur histogenie du pancreas chez le mouton II
J. Anat. (Paris) 32, 171 (1896).

Lane M.A.: The cytological characters of the areas of Langerhans
Amer. J. Anat. 7, 409 (1907).

Langerhans P.: Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse
Dissertation Berlin (1869).

Loubatières A.: Pharmacological Actions of the Hypoglycaemic Arylsulphonamides upon the Histophysiology and the Physiology of the Beta Cells of the Islets of Langerhans of the Pancreas
Proc. 1st Int. Meeting of Pharmacology 1, 47-89 (1962).

Loubatières A., Sassine A., Fruteau de Laglos C. & Bouyard P.: Actions des sulfamides hypoglycemiants sur la croissance du rat blanc et l'histologie du pancreas
C.R. Soc. Biol. (Paris) 151, 957 - 959 (1957).

Mayama S.: Biometrical Studies of Splanchnic Cells and Tissues of Wistar Breed White Rats Made Diabetic with Alloxan or Prophylactized against Alloxan Diabetes or Both Sides for Several Consecutive Generations
Tohoku Igaku Zasshi 57, 1 - 23 (1958).

Mironescu, Th.: Über die Entwicklung der Langerhans'schen Inseln bei menschlichen Embryonen
Arch. mikr. Anat. 76, (1910)

Nakajima, T.: Somatometric Studies of the Langerhans' Islets, the cells and the Tissues of some other Organs of F 1 F 2 F3 Rabbits Descended from Ancestors Made Alloxan Diabetic on Both Sides for Successive Generations and their Offsprings.
Tohoku Igaku Zasshi 54, 551-569 (1956)

Nakamura N.: Untersuchungen über das Pankreas bei Föten,Neugeborenen, Kindern und im Pubertätsalter
Virchows Arch. path. Anat. 253, 286 (1924).

Neubert K.: Bau und Entwicklung des menschlichen Pankreas
Wilhelm Roux' Arch. Entwickl.-Mech. Org. 1, 29 (1927).

Okamoto K.: Experimental Pathology of Diabetes Mellitus
Report II
The Tohoku University, Sendai, Japan (1955).

Okamoto K.: Hereditary Effects of Experimental Alloxan Diabetes
Nippon Naibunpi Cakkai Zasshi 34, 824-844 (1958).

Okamoto K.: Induction of Diabetic Disposition and of Spontaneous Diabetes in the Descandants of Diabetic Animals
Proceedings of the Second International Congress of Endocrinology London 1964
Excerpta Medica Foundation 1, 1o18-1o26.

Okamoto K., Midorikawa O., Mayama S., E. Tashima, Sato T. & Yamamoto Y.: On Wistar Rats descended from Ancestors Diabetic for Successive Generations, especially, on their Langerhans' Islets and their Spontaneous Diabetization
Acta Sch. med. Univ.Kioto 36, 245-272 (1960).

Okamoto K., Midorikawa O. Mayama S.,Tashima E., Sato T. & Yamamoto Y.
Studies on Congenital Diabetes in Wistar Strain Mice Produced by successive Injections of Alloxan and on the spontaneous Occurence of Diabetes in Rabbits
Acta Sch. med. Univ. Kioto 36, 245 (1960).

Pearce R.W.: The development of the islands of Langerhans in the human embryo
Amer. J. Anat. 2, 445 (1903)

Renold A.E. & Dulin W.E.: Spontaneous Diabetes in Laboratory Animals
Diabetologica 3, 63-64 (1967)

Runge W. & Ferner H.: Morphologische Untersuchungen über die Wirkung des N 1 -sulfanilyl - N 2 - n - butylcarbamid auf die Inselzellen von Kaninchen und Ratten
Arzneimittel-Forsch. 6, 256 (1956)

Schulz W. : Die Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas
Arch. mikr. Anat. 56, 491 (1900)

Scott H.R.: Rapid staining of B cell granules in pancreatic islets
Stain Technol. 27, 267-268 (1952)

Seeholzer A. : Beitrag zur qualitativen und quantitativen Histologie des Dialursäurediabetes der Albinoratte
Z. Zellforsch. 38, 356-373 (1953).

Seyfarth, C.: Neue Beiträge zur Kenntnis der Langerhansschen Inseln im menschlichen Pankreas und ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus
Fischer Jena (1920).

Taguchi T.: Relation between the Duration of Diabetes Mellitus in one Wistar Rat Parent and the Developmental Disorders in Langerhans' Islets Beta Cells in the Offspring.
Folia endocr. jap. 37, 555-565 (1961).

Taguchi T.: Zusammenhang zwischen Diabetesdauer der Wistar Ratte und Wachstumsschädigung der B Zellen in Langerhansschen Inseln der Nachkommen
Folia endocr. jap. 37, 529-554 (1961).

Taii T., Koso H., Takeiaka N. & Hayakaiba T.: Über den Blutdurchfluß im Pankreas und den Bauchorganen bei vorübergehender Abklemmung der Blutgefäße des Pankreas bei Mäusen und Ratten
Bull. Kobe Med. Coll. 5, 13 (1955).

Wallraff J.: Leitfaden der Histologie des Menschen
Urban und Schwarzenberg, S. 99 (1963).

Weichselbaum A. & Kyrle J.: Über das Verhalten der Langerhans'schen Inseln des menschlichen Pankreas im fötalen und postfötalen Leben
Arch. mikr. Anat. 74,(1909)

Wermel E.M. & Ignatjewa Z.P.: Studien über Zellgrößen und Zellwachstum
Z. Zellforsch. 16, 674 (1932)

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Martin Kramer,
Direktor der Schering AG, danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und seine Beratung und Förderung meiner Arbeit.

Herrn Dr. med. vet. Friedmund Neumann,
Leiter der Abteilung für tierexperimentelle Endokrinologie im Hauptlaboratorium der Schering AG,
bin ich zu besonderem Dank verpflichtet für seinen fachlichen Rat und seine Unterstützung.

Der Schering AG danke ich für die materielle Förderung der Dissertation.

Mein Dank für die Mithilfe bei der Durchführung der Versuche gilt Fräulein Freese (Histologie) und Fräulein Sperling (Photographie).

Für die Unterstützung bei den Schreibarbeiten bedanke ich mich bei Fräulein Blank.

Lebenslauf

Am 19. Oktober 1944 wurde ich, Rainer Kniebel, in Haynau / Goldberg (Schlesien) geboren als Sohn des Tierarztes Sigfried Kniebel und dessen Frau Margret Kniebel geb. Kirk.

Ich besuchte die 12. Grundschule in Berlin vom 1.3.1950 bis zum 28.3.1956, anschliessend besuchte ich bis zum 21.2.1964 das Tannenberg Gymnasium in Berlin.

Nach bestandenem Abitur studierte ich ab SS 1964 Medizin an der Freien Universität Berlin.

Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im September 1966 in Berlin.

Das Staatsexamen bestand ich im Februar 1970 an der Freien Universität Berlin.

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33